

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
MEDECINE - U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1978 — N° 513

Le pronostic de la maladie de Hodgkin (formes locales et loco-régionales)

A PROPOS DE 343 OBSERVATIONS

Thèse présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 12 décembre 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine, par

Sylvie DEMONCHY, épouse DEMAUGÉ-BOST
née le 11 mai 1951 à LYON (Rhône)

29

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
MEDECINE - U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1978 — N° 513

Le pronostic de la maladie de Hodgkin (formes locales et loco-régionales)

A PROPOS DE 343 OBSERVATIONS

Thèse présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 12 décembre 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine, par

Sylvie DEMONCHY, épouse DEMAUGÉ-BOST
née le 11 mai 1951 à LYON (Rhône)

UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY

Le pronostic
de la maladie de Hodgkin
(formes locales et lymphogéniques)
A PROPOS DE 215 OBSERVATIONS



— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Examineurs de la thèse :

- . Président : Monsieur le Professeur J. PAPILLON
- . Assesseurs : Monsieur le Professeur L. REVOL
Monsieur le Professeur J.J. VIALA
Monsieur le Professeur Agrégé J.L. CHASSARD
Monsieur le Professeur B. FRANÇOIS

A JEAN-PAUL,

A MES PARENTS,

ET MA FAMILLE,

A MA BELLE-FAMILLE,

A MES AMIS.

A notre Président de thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PAPILLON

Ses grandes qualités de médecin et d'enseignant sont connues de tous. Au cours d'un semestre passé dans son service et pendant l'élaboration de ce travail qu'il a bien voulu nous confier, nous avons pu, à notre tour, les apprécier.

Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect.

Aux membres du jury

Nous les remercions d'être nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. REVOL,

Pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueillie et si bien conseillée, pour l'intérêt qu'il a manifesté à notre travail, nous tenons à lui dire toute notre gratitude et notre respectueuse affection.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.J. VIALA,

Il a su nous communiquer sa passion pour la statistique médicale, science pourtant parfois austère. Nous le remercions très vivement de l'aide qu'il a apportée à l'élaboration d'importantes parties de notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. FRANCOIS,

Au cours d'un semestre passé dans son service nous avons pu admirer la rigueur de son savoir médical. Nous souhaitons que ce travail lui donnera satisfaction. Nous le remercions vivement de l'amitié qu'il nous fait d'avoir bien voulu faire partie du jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ J.L. CHASSARD,

Avec toujours la même gentillesse il a su distraire de son temps et de sa disponibilité pour nous guider et nous corriger dans notre travail. Ses conseils justes et précis nous ont été indispensables. Nous l'en remercions infiniment.

Nous remercions tout particulièrement,

MONSIEUR LE DOCTEUR A. CONTAMIN,

MADAMOISELLE LE DOCTEUR D. JAUSSAUD,

*MADAME FOURNEL et MESDAMES LES SECRETAIRES
du service de Radiothérapie,*

MADAME CHARRAT, et le PERSONNEL du Fichier Central,

*Le PERSONNEL du Service des Statistiques
du Centre Léon Bérard.*

- P L A N -

INTRODUCTION

I - ETUDE STATISTIQUE

A. Méthodes de calcul

1. Origine de recul et délai d'observation
2. Collecte des informations
3. La méthode directe
4. La méthode actuarielle
5. Comparaison des groupes

B. Résultats globaux

1. Survie
 - en méthode directe
 - en méthode actuarielle
2. Première rémission
 - en méthode directe
 - en méthode actuarielle

C. Les facteurs de pronostic

1. Valeur de la classification en stades
2. Influence des signes généraux
3. Signes généraux et stades
4. Influence du sexe
 - incidence de la maladie de Hodgkin selon le sexe
 - taux de survie en fonction du sexe
 - taux de première rémission
 - stade et sexe
 - sexe et signes généraux
 - sexe et type histologique
5. Importance du facteur âge
 - âge et signes généraux
 - âge et stades
 - sexe et âge
 - survie selon l'âge
 - première rémission selon l'âge

6. Rôle de la présentation clinique
7. Etude des types histologiques (sur une population de 75 malades)
 - conception actuelle de la maladie de Hodgkin
 - diagnostic cytologique et histologique
 - classification histologique
 - relations entre types histologiques et autres facteurs de pronostic
 - survie en fonction des types histologiques
 - première rémission en fonction des types histologiques

II - LE TRAITEMENT INITIAL ET SES ECHECS

A. Les modalités thérapeutiques

1. La radiothérapie
 - problème de l'irradiation prophylactique
 - les champs
 - les énergies
 - problème de la dose
 - durée de l'irradiation
 - fractionnement
2. La chimiothérapie
3. La chirurgie
4. L'hormonothérapie
5. L'immunothérapie

B. Les échecs du traitement initial

1. Considérations générales
 - taux d'échec
 - . nombre total d'échecs
 - . échecs en territoire irradié
 - . échecs en territoire non irradié
 - différents types d'échec
 - analyse des sujets ayant rechuté
 - valeur pronostique de la durée de la première rémission
2. Analyse des échecs
 - a) Absence de rémission complète
 - étude de la population concernée
 - traitement initial
 - évolution ultérieure et survie
 - b) Première rechute ganglionnaire
 - étude de la population concernée
 - localisation de la rechute et durée de la première rémission
 - localisation et présentation clinique
 - traitement initial
 - traitement secondaire
 - évolution en fonction de la localisation de la rechute
 - survie et guérison
 - . survie actuarielle après le traitement initial
 - . survie après la rechute et guérison

- c) Première rechute extra-ganglionnaire
 - étude de la population concernée
 - influence des facteurs de pronostic sur l'évolution
 - traitement initial
 - localisation des rechutes
 - traitement secondaire et évolution ultérieure
 - . dans les localisations spléniques
 - . dans les localisations pulmonaires
 - . dans les localisations pleurales
 - . dans les localisations osseuses
 - . dans les localisations hépatiques
 - . dans les localisations plus rares
 - . dans les localisations multiples
 - survie et taux de guérison
 - . survie actuarielle après le traitement initial
 - . survie après la première rechute et guérison

3. Les causes des décès

CONCLUSIONS

ANNEXE

1. Liste des malades perdus de vue
2. Liste des malades décédés de cause intercurrente
3. Courbes
4. Liste des courbes
5. Liste des tableaux

BIBLIOGRAPHIE

Cette étude porte sur 343 cas de lymphogranulomatose maligne (L.G.M.) ayant subi une radiothérapie de première intention dans le service du Professeur PAPILLON et du Professeur Agrégé CHASSARD au Centre Léon Bérard, entre 1957 et 1973.

Ce travail effectué à partir des dossiers du service de radiothérapie s'est volontairement limité aux cas pour lesquels l'irradiation a représenté l'arme thérapeutique majeure : c'est à dire aux malades initialement classés en stade I, II ou III lymphographique, tels que nous les redéfinirons ultérieurement.

Les formes de début III et IV n'ont pas été prises en considération dans notre étude parce que, si de nombreux malades présentant de telles formes sont irradiés, la radiothérapie ne constitue pas le traitement principal : le plus grand nombre a été irradié après chimiothérapie première, ou encore de façon ponctuelle au cours de l'évolution. De plus, dans ces formes, où il est généralement admis que la chimiothérapie joue un rôle prépondérant, les modalités et les moyens thérapeutiques actuels ont tellement changé, par rapport à l'époque concernée par notre travail (1957 à 1973), qu'il ne nous a pas paru normal de tirer des arguments statistiques, ou tout autre type de conclusion, de ces traitements aujourd'hui dépassés.

La très grande majorité de nos 343 malades, bien que traitée au Centre Léon Bérard, a été dépistée et ultérieurement suivie dans les services d'Hématologie de l'Hôpital Edouard Herriot (Professeur CROIZAT, Professeur REVOL et Professeur VIALA). D'autres patients provenaient des différents services de la région (dermatologie, pneumologie, O.R.L., pédiatrie) selon la manifestation initiale de leur maladie ou les particularités étiologiques.

Nous avons exclu de cette étude les malades adressés au Centre Léon Bérard à l'occasion d'une complication ou d'une rechute, et pour lesquels le diagnostic, le bilan et le traitement initial ont été effectués en totalité ou en partie ailleurs. Le nombre des "nouveaux cas" dont nous avons tenu compte a augmenté progressivement entre 1957 (8 nouveaux cas) et 1971 (33 nouveaux cas), puis a diminué assez sensiblement en 1972 (18 nouveaux cas) et 1973 (23 nouveaux cas). Cette augmentation du nombre de malades présentant des formes primitivement localisées traduit peut être le dépistage plus précoce de la L.G.M., et donc la meilleure attention portée par les médecins et les malades eux-mêmes à une symptomatologie évocatrice, mais souvent peu

bruyante. La diminution du nombre de nouveaux cas, après 1971, nous semble être la conséquence de deux types de facteurs :

- l'extension des indications de chimiothérapie première, même dans les formes localisées, préconisée par certains auteurs ;
- le développement de nouvelles structures de radiothérapie, et particulièrement de hautes énergies, dans la région Rhône-Alpes.

Pour les stades I, II et III lymphographiques, la moyenne a été de 20 nouveaux cas par an.

- E T U D E S T A T I S T I Q U E -

A. METHODE DE CALCUL :

=====

Nous nous proposons de rechercher les taux de survie et de première rémission en fonction des différents critères étiologiques.

Le taux de survie à n. années correspond à la proportion de malades non décédés pendant un délai donné après le traitement ; le taux de première rémission, à la proportion de malades restant en rémission complète pendant ce même délai.

1. DATE D'ENTREE DES MALADES DANS L'ETUDE ET DELAI D'OBSERVATION :

Dans le calcul du taux de survie, il n'est, bien entendu, pas possible d'utiliser la proportion nombre de malades en vie/ensemble des malades. En effet, les malades entrent dans la série statistique tout au long de la période concernée, tandis que les dernières nouvelles ont été recueillies à la même date pour tous.

Les décès correspondent à des délais inégaux d'observation.

Pour tous nos malades, le recul est calculé à partir de la fin du traitement radiothérapique.

Le "point" est fait à la fin de l'année 1976.

Nous disposons ainsi d'un recul d'au moins trois ans pour les derniers malades entrant dans cette série, et d'un recul de vingt ans pour les premiers.

2. COLLECTE DES INFORMATIONS :

Après le traitement, tous nos malades ont été suivis lors de consultations systématiques :

- une fois par mois pendant six mois puis,
- une fois par trimestre pendant dix-huit mois puis,
- une fois par semestre pendant trois ans, enfin
- annuellement.

Ce système de convocation, indépendant du tableau clinique initial, permet une quête des informations selon la "méthode des anniversaires"

de D. SCHWARTZ (56). Cependant, il est bien évident que, pour les malades dont l'évolution n'a pas été simple, des hospitalisations parfois prolongées ou des consultations plus fréquentes ont été préconisées.

C'est pourquoi nous n'avons pas tenu compte, pour la collecte de nos informations, de l'état de santé de nos malades lors de leur dernière consultation, systématique ou non, mais avons cherché à connaître pour tous cet état de santé à la date du 31 décembre 1976. Ce protocole est donc, pour nos calculs statistiques en méthode directe, celui de "l'information unique à date fixe". Ce protocole indépendant de l'évolution de la maladie autorise le calcul statistique.

Sur une période de vingt ans, un certain nombre de malades a cessé de se présenter aux consultations systématiques de surveillance. Pour une partie d'entre eux, il nous a été possible de retracer l'histoire clinique. Dans le cas contraire, nous avons tenu compte de la date des dernières nouvelles pour les délais et les pourcentages de rechute en méthode actuarielle, des renseignements d'état-civil pour les délais de survie, sans préjuger de l'état clinique exact. Enfin, nous avons éliminé de la statistique utilisant la méthode directe les malades perdus de vue, quand nous n'avons pas pu savoir s'ils étaient décédés ou non. La liste de ces malades est donnée en annexe 1.

Lors de l'établissement des taux de survie, les malades décédés de cause intercurrente ont été comptabilisés comme ayant un recul égal à leur survie réelle. La liste de ces malades est également donnée en annexe 2.

3. LA METHODE DIRECTE :

Nous effectuons nos calculs avec des délais successifs de un an, trois ans, cinq ans, dix ans et quinze ans.

Nous ne tenons compte que des décès qui résultent directement, ou indirectement, de la L.G.M.

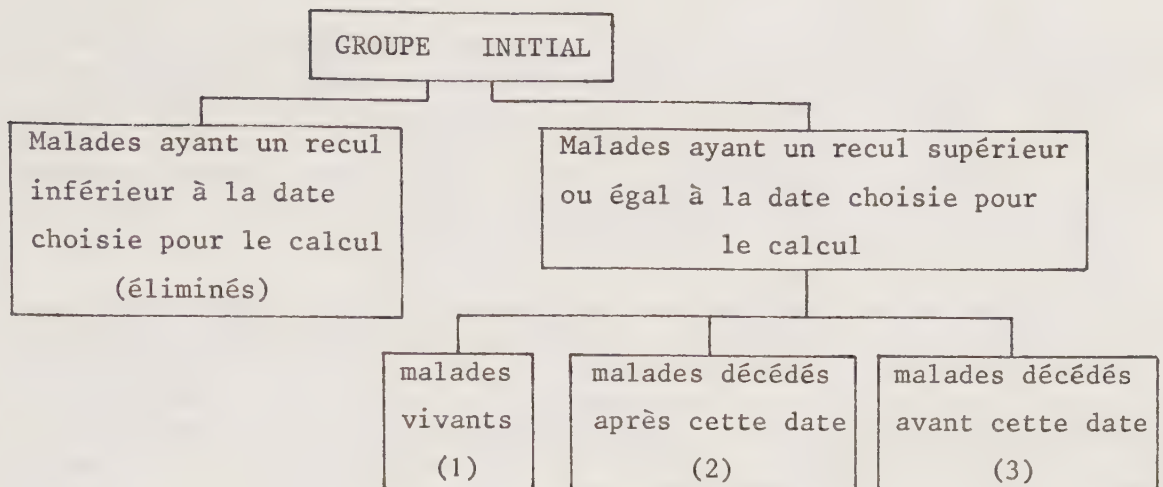
Exécution du calcul (cf. schéma) :

Nous classons les malades en deux groupes :

- le premier groupe concerne les malades ayant un recul inférieur au délai choisi pour le calcul. Ce groupe est éliminé.
- dans le deuxième groupe de malades ayant un recul suffisant, on comptabilise :
 - . d'une part, les malades en vie (1) et les malades décédés après la date choisie (2)
 - . d'autre part, les malades décédés avant cette date (3).

Le taux de survie est donné par la formule :

$$T = \frac{(1) + (2)}{(1) + (2) + (3)}$$



4. LA METHODE ACTUARIELLE (56) :

Le taux de survie en méthode actuarielle est donné par la formule :

$$S_n = S_1 \times S_{1,2} \times S_{2,3} \times \dots \times S_{n-1,n}$$

où :

S_1 = probabilité de survie à un an ;

$S_{1,2}$ = probabilité de survie à deux ans pour un malade vivant à un an ;

$S_{2,3}$ = probabilité de survie à trois ans pour un malade vivant à deux ans ;

etc

D'un point de vue pratique on divise le temps qui suit l'origine de la survie en intervalles annuels. Puis on classe chaque malade dans l'intervalle où se produit la fin de son histoire clinique. Cette fin peut être, pour ce qui concerne le taux de survie, :

- . le décès (groupe des exclus décédés),
- . ou la survie (groupe des exclus vivants).

Cette méthode présente, sur la méthode directe, les avantages suivants :

- elle tient compte partiellement des malades qui n'ont pas le recul suffisant à une date donnée ;
- elle est plus précise : c'est à dire que les taux obtenus ont plus de chance d'être proches de la réalité ;
- elle est plus rapide.

Par contre, elle n'est pas utilisable pour de petits effectifs.

Les deux méthodes de calcul donnent des résultats différents. Cette différence, qui s'accroît lorsque les délais s'allongent, est due, d'après D. SCHWARTZ, à la plus grande précision de la méthode actuarielle qui utilise au mieux toute l'information disponible.

Nous avons comptabilisé les malades perdus de vue, ou décédés de cause intercurrente, comme des "exclus vivants" pour le recul dont nous disposons (dernière consultation ou date du décès d'autre cause). Une telle assimilation des perdus de vue à des exclus vivants n'est qu'une approximation. Mais cette méthode de calcul nous permet d'obtenir un plateau terminal et non une fin de courbe, régulièrement descendante comme l'est la courbe de survie des sujets indemnes de maladie de Hodgkin.

Une autre façon de faire aurait été de considérer les sujets perdus de vue comme décédés de maladie de Hodgkin, ce qui aurait donné des résultats moins favorables (courbe 14, annexe 3). En fait, le petit nombre de malades perdus de vue rend la différence peu sensible. De plus, dans un certain nombre de cas, les malades ont été perdus de vue tardivement, à un moment où le décès par récurrence de Hodgkin est peu probable.

5. COMPARAISON DES GROUPES :

Lorsque l'effectif nous le permettait, nous nous sommes servis de ces taux de survie et de première rémission pour apprécier la valeur des différents facteurs de pronostic.

En méthode directe, la comparaison des groupes a été faite par le test de l'hypothèse nulle en utilisant :

- . dans le cas de grands effectifs : le test de X^2 à partir du tableau de contingence 2×2 ; la correction de YATES permet des estimations valables dans le cas d'effectifs moins importants ;
- . dans le cas de petits effectifs : la méthode exacte basée sur les différentes configurations (FISCHER)(57) .

En méthode actuarielle, la comparaison de deux taux de survie ne peut être effectuée par le X^2 .

Lorsque les effectifs étaient suffisants dans les différents intervalles annuels pour supposer une distribution normale des taux de survie à comparer, nous avons utilisé l'écart-réduit :

$$\text{epsilon} = \frac{S_n - S'_n}{\sqrt{\text{Var. } S_n + \text{Var. } S'_n}}$$

où S_n et S'_n représentent les deux taux de survie à un même intervalle que l'on souhaite comparer ; $\text{Var. } S_n$ et $\text{Var. } S'_n$ sont les variances respectives de ces deux taux *

* La variance d'un taux de survie en méthode actuarielle peut être calculée par une formule approximative due à GREENWOOD :

$$\text{Var. } S_n = S_n^2 \left[\frac{\text{Var. } M_{0,1}}{(1 - M_{0,1})^2} + \frac{\text{Var. } M_{1,2}}{(1 - M_{1,2})^2} + \dots + \frac{\text{Var. } M_{n-1,n}}{(1 - M_{n-1,n})^2} \right]$$

ou M représente le taux de mortalité dans un intervalle donné (56).

Un grand nombre de calculs de cette étude ont été effectués à l'aide d'une calculatrice HEWLETT-PACKARD (Modèle 10, Série 9800), selon les programmes réalisés par J.J. VIALA.

B. RESULTATS GLOBAUX :

=====

1. SURVIE :

- En méthode directe :

Nous obtenons les résultats suivants :

- . 93 % de survie à un an,
- . 84 % de survie à trois ans,
- . 74 % de survie à cinq ans,
- . 55 % de survie à dix ans,
- . 50 % de survie à quinze ans.

Ces résultats précis sont donnés dans le tableau suivant :

<i>Recul</i>	<i>Effectif</i>	<i>Vivants</i>	<i>Décédés</i>	<i>Taux de survie</i>
1 an	341*	319	22	93 %
3 ans	336	282	54	84 %
5 ans	292	216	76	74 %
10 ans	164	90	74	55 %
15 ans	56	28	28	50 %

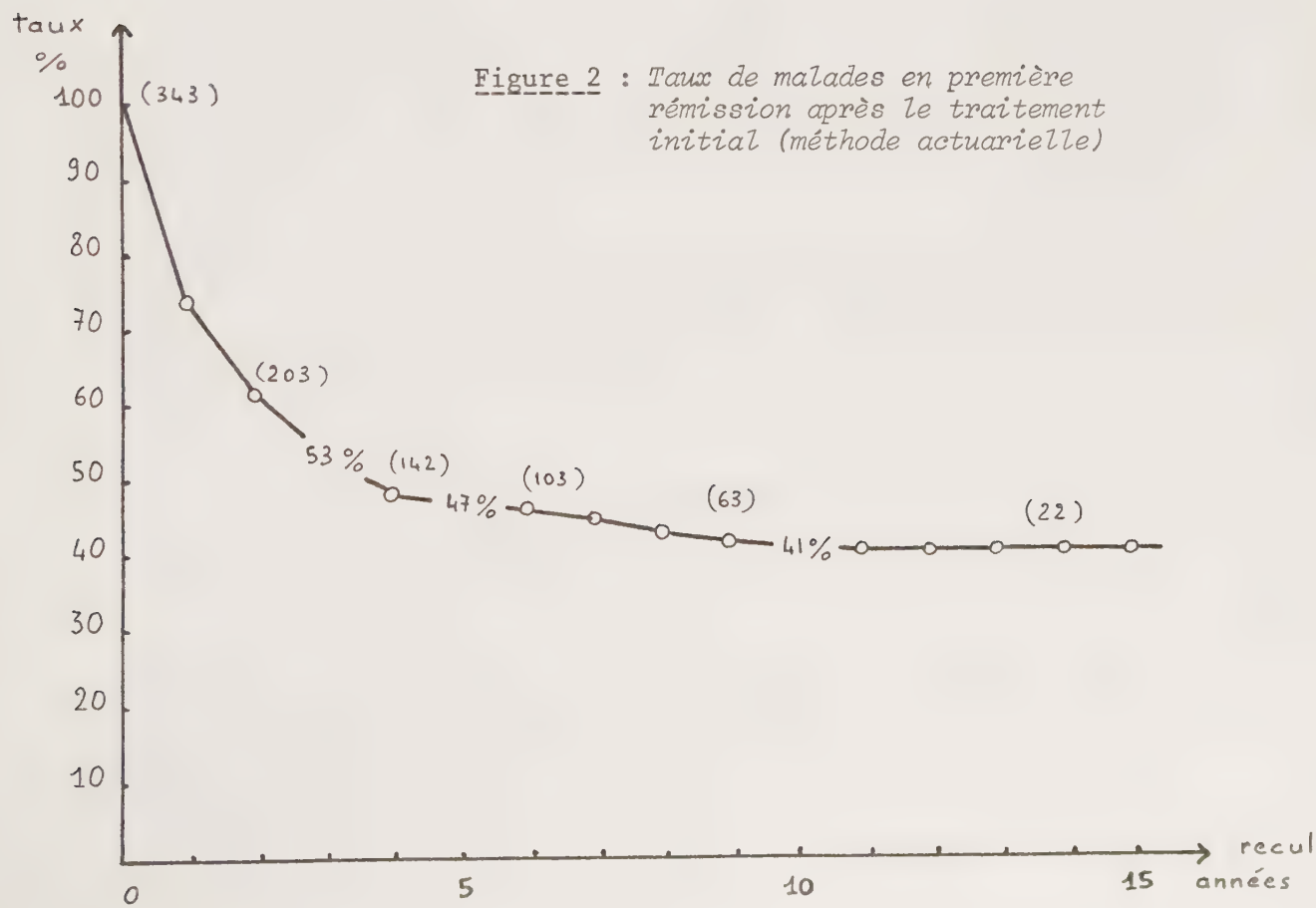
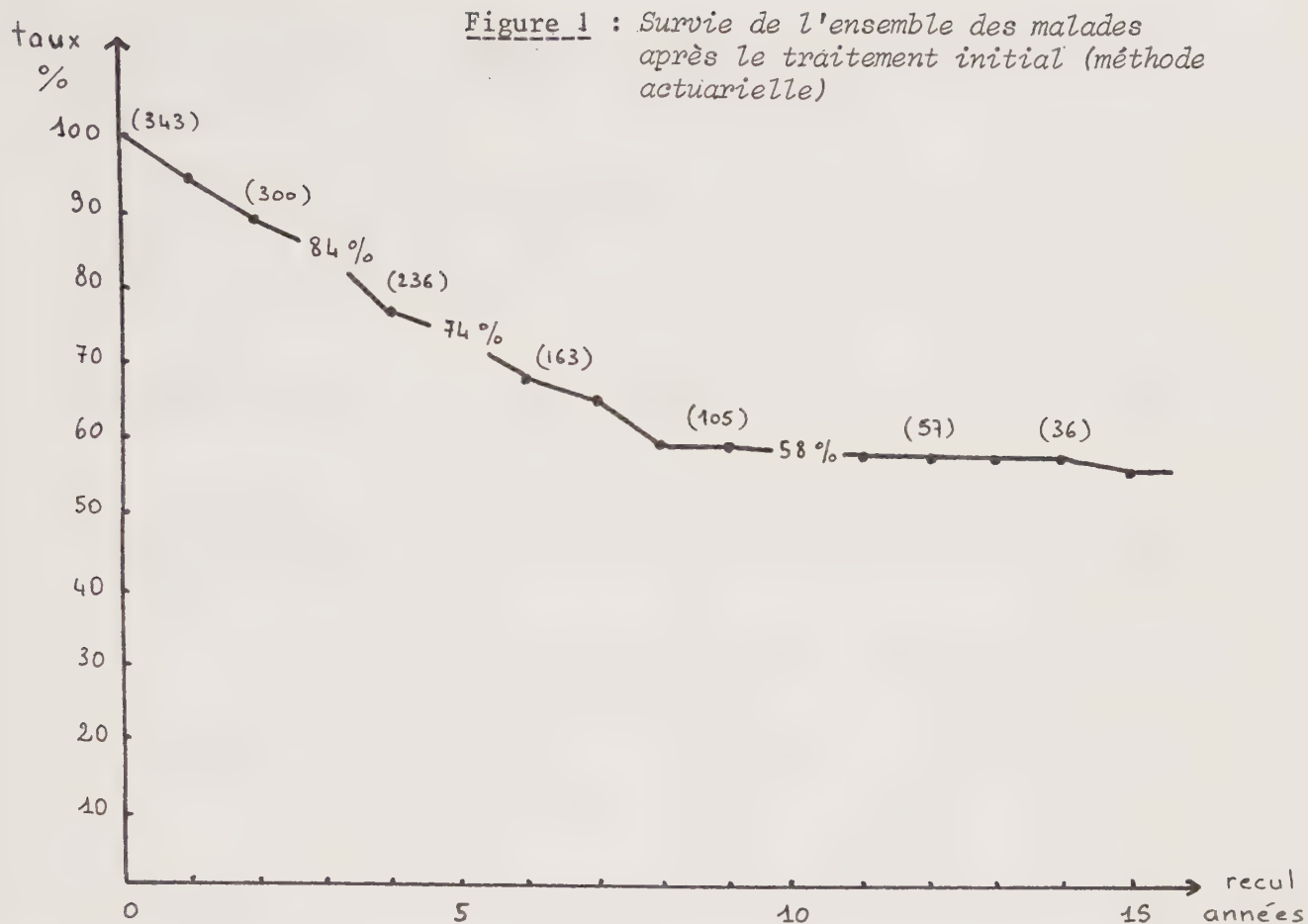
tableau n° 1 : *Taux de survie calculé par la méthode directe*

* Le chiffre de 341 correspond à notre total de 343 malades dont sont soustraits deux malades décédés de cause intercurrente dans la première année après le traitement initial.

On observe donc une chute du taux de survie global de 19 % les cinq premières années, et également de 19 % les cinq années suivantes. Au delà de la dixième année, le taux ne chute plus que de 5 % en cinq ans.

- En méthode actuarielle :

Les résultats sont légèrement meilleurs, comme il est habituel de le constater. On obtient : 84 % de survie à trois ans ; 74 % à cinq ans ; 58 % de survie à dix ans et 56 % à quinze ans.



La courbe de survie (fig. 1, p.13) montre une pente rapide jusqu'à la huitième année. Le plateau est obtenu à la dixième année et stable pendant quatre ans. La chute du taux de survie de 58 % à 56 % est due à un décès survenu dans la quatorzième année après le traitement.

Ces résultats sont donc légèrement inférieurs à ceux des malades entrant dans l'essai de l'EORTC rapporté au IIème Congrès Français d'Hématologie au Touquet en 1976 (296 malades au stade I et II traités entre 1964 et 1970) (68). En effet, le taux de survie globale à dix ans était d'environ 70 % dans les deux protocoles utilisés.

Nos résultats sont par contre légèrement supérieurs à ceux de PEMSEL et BUCHELT, qui, sur 92 L.G.M. aux stades I et II, présentent des taux de survie de 65 % à cinq ans et 40 % à dix ans (45).

Par contre, une étude portant sur 90 patients porteurs de stades I et II, traités aux Etats-Unis entre octobre 1969 et décembre 1973, rapportée par FULLER et coll., montrait des taux de survie globale de 96 % à cinq ans (18).

La différence entre les résultats obtenus par ces auteurs et ceux de notre série nous semble s'expliquer par :

- d'une part, le fait que notre travail inclut les stades III lymphogranhiques (III 1.),
- d'autre part, la différence des populations concernées.

En effet, la série américaine ne comporte qu'un seul cas de type histologique 4 et également un seul malade de plus de cinquante cinq ans.

Enfin, 35 cas sur 90 présentent des formes très localisées (stade I_A). Nos malades ne se répartissent pas du tout de la même manière vis à vis de ces différents facteurs de pronostic dont nous essaierons de voir l'importance ultérieurement. Cet exemple nous rappelle, comme l'explique D. SCHWARTZ (56), la difficulté que l'on rencontre lorsque l'on se propose de comparer les résultats émis par des Centres de traitement différents.

En tout état de cause, on peut illustrer les progrès effectués en matière de traitement et de diagnostic des formes localisées de la L.G.M. en rappelant les chiffres rapportés par différents auteurs au Symposium de Paris le 15 février 1965 :

- JELIFFE : 224 cas I et II traités avant 1952 : 60 % de survie à cinq ans ;
- GODLEE : 96 cas I et II_A traités avant 1955 : 65 % de survie à cinq ans, 28 %_A à dix ans ;
- EASSON : 103 formes localisées traitées entre 1934 et 1959 : 39 % de survie à quinze ans.

Enfin, on peut comparer les chiffres actuels avec ceux obtenus par divers auteurs sur des sujets atteints de L.G.M. à tous les stades. Citons, par exemple, les résultats de NEWTON et coll. (38) : sur 250 malades tous stades, ces auteurs observent 54 % de survie à cinq ans, 23 % à dix ans.

La chute de la survie de respectivement 20 et 35 %, par rapport aux taux que nous observons, nous fait insister sur l'absolue nécessité de faire le diagnostic de L.G.M. à un stade précoce, encore localisé de la maladie, bien qu'il existe des formes d'emblée diffuses au premier examen.

2. PREMIERE REMISSION :

- En méthode directe :

Les résultats sont les suivants :

- . 69 % des malades n'ont pas rechuté dans la première année,
- . 56 % n'ont pas rechuté à trois ans,
- . 43 % à cinq ans,
- . 34 % à dix ans,

ce taux se maintient par la suite : à quinze ans, on trouve également 34 % de malades en première rémission. Rappelons que, dans ces calculs, les malades décédés de cause intercurrentes sont éliminés.

<i>Recul</i>	<i>Effectif</i>	<i>Malades en 1ère rémission</i>	<i>Malades ayant rechuté (vivants ou décédés)</i>	<i>Taux</i>
1 an	341	235	106	69 %
3 ans	336	189	147	56 %
5 ans	292	125	167	43 %
10 ans	164	55	109	34 %
15 ans	56	19	37	34 %

tableau n° 2 : Taux de malades en première rémission calculés par la méthode directe.

- En méthode actuarielle :

On obtient :

- . 74 % de première rémission à un an,
- . 53 % à trois ans,
- . 47 % à cinq ans,
- . 41 % à dix ans et au-delà.

La courbe représentative (fig. 2 p.13) montre une chute très rapide dans la première année qui suit le traitement, puis également pendant les trois années suivantes (52 % de rechutes et rémissions incomplètes à quatre ans). Puis la pente s'adoucit mais reste régulièrement descendante jusqu'à la dixième année (7 % de rechutes entre la quatrième et la dixième année), où le plateau est atteint et se main-

tient traduisant le caractère exceptionnel des premières rechutes de la maladie de Hodgkin survenant plus de dix ans après le traitement initial. Il en existe pourtant quelques cas décrits dans la littérature : PEMSEL et BUCHELT, dans la série que nous avons déjà citée (45), observent trois récurrences survenant plus de dix ans après le traitement initial.

La possibilité de deuxième, troisième ou n.ième rechute, survenant après un intervalle libre de plus de dix ans, est beaucoup moins rare. Nous en avons observé quelques cas dans notre série.

Nos résultats sont donc comparables à ceux de M. TUBIANA et G. MATHE (70 stades I et II traités à Villejuif de 1964 à 1974) qui obtenaient un taux de première rémission d'environ 40 % à cinq ans (69).

La morphologie de nos courbes de survie et de première rémission permettent de faire deux types de remarque :

- a. D'une part, la très grande fréquence des rechutes peu de temps après le traitement initial, et notamment dans la première année, laisse préjuger de l'insuffisance de celui-ci et explique l'alourdissement considérable de l'arsenal thérapeutique actuel. Nous tenterons de préciser les lacunes du traitement en analysant la topographie et le rythme des atteintes hodgkiniennes secondaires dans le chapitre consacré aux échecs du traitement.

Ces rechutes précoces et fréquentes justifient en effet :

- l'irradiation prophylactique des territoires voisins des territoires envahis,
- les techniques actuelles de polychimiothérapie post-radiothérapique, notamment dans les formes avec signes généraux ou type histologique défavorable, ainsi que dans les rémissions incomplètes après radiothérapie élargie,
- notre technique de curiethérapie endolymphatique prophylactique systématique à l'occasion de la lymphographie du premier bilan.

D'après BERNADOU et BOUSSER, 70 % des rechutes surviennent dans la première année après le traitement initial ; 20 % des rechutes supplémentaires ont lieu dans la deuxième et la troisième année ; les sujets ayant vécu cinq ans, sans rechute, ont, d'après ces auteurs, 95 % de chances d'être guéris (4).

Dans notre série, le taux de malades qui n'ont pas présenté de rechutes à dix ans, après avoir vécu cinq ans sans rechute, est de 88 %.

- b. D'autre part, la pente régulièrement descendante de ces courbes jusqu'à la dixième année (avec notamment, pour ce qui concerne notre série, la survenue de trois premières rechutes six ans après le traitement initial, deux à sept ans, trois à huit ans et une à neuf ans) montre nettement qu'un recul de dix ans est nécessaire en matière de survie comme en matière de première rémission de la L.G.M., mais que cet intervalle de temps est suffisant pour affirmer la guérison, lorsque le malade n'a présenté aucune rechute. On retrouve donc la fiabilité de l'excellent critère de guérison qu'est la survie sans rechute plus de dix ans après le premier traitement tel que le Professeur J. PAPILLON l'avait mis en évidence dès 1969 (43).

Globalement, nous pouvons dire que les traitements effectués dans les formes initialement localisées, pendant les quinze années concernées par notre étude (1957 à 1973), au Centre Léon Bérard étaient en mesure de guérir plus d'un malade sur trois (41 % en méthode actuarielle) et de permettre la survie à quinze ans de plus d'un malade sur deux (56 % en méthode actuarielle).

Un travail effectué sur une série plus récente nous permettrait de juger des améliorations apportées à la thérapeutique depuis 1973.

C. LES FACTEURS DE PRONOSTIC :

=====

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'étudier les différents facteurs de pronostic de façon statistique en termes de survie et/ou de première rémission.

Nous rechercherons ainsi l'influence du stade initial, de l'âge, du sexe, des signes généraux, de la topographie des atteintes ainsi que des combinaisons de ces différents facteurs.

Nous isolerons, dans un paragraphe, les constatations relatives au type histologique selon la classification de LUKES, corrigée au Symposium de Rye , car il ne nous a pas été possible de faire revoir toutes nos lames par le même histologiste.

Nous nous limiterons donc à l'étude d'une population restreinte pour laquelle cette classification était d'emblée établie, c'est à dire essentiellement une population de malades postérieurs à 1965.

1. VALEUR DE LA CLASSIFICATION EN STADES :

Le classement en stades cliniques utilisé au Centre Léon Bérard jusqu'en 1968 environ était celui de VERA PETERS, avec individualisation d'un stade IV tel que le proposait KAPLAN. Par la suite, il a été remplacé par la classification de PARIS-RYE (1965) puis par celle de ANN ARBOR (1971).

Dans un but de simplification, nous avons utilisé la stadification dans laquelle les malades avaient été classés initialement, et nous avons considéré comme ayant :

- . un stade I, les malades présentant une atteinte d'un seul territoire ganglionnaire,
- . un stade II, les malades présentant une atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme,
- . un stade III lymphographique (III 1.) les malades présentant à la fois une atteinte ganglionnaire sus-diaphragmatique (un ou plusieurs territoires) et une lymphographie pathologique sans signe clinique d'envahissement ganglionnaire sous-diaphragmatique.

Cette classification pose un certain nombre de problèmes lorsqu'on se propose de faire une étude statistique.

En effet, le bilan pratiqué avant 1960 ne comprenait qu'un examen clinique très complet, un bilan radio-tomographique des poumons, et les examens biologiques de routine. Force nous est alors de considérer que l'on inclut dans cette série un certain nombre de stades I et II "sous-estimés" pour lesquels une lymphographie, une cartographie hépato-splénique ou une laparotomie exploratrice auraient fait attribuer un stade III ou IV.

La pratique d'une scintigraphie hépatique et splénique systématique lors du bilan initial de tout sujet atteint d'une maladie de Hodgkin, malgré sa valeur discutable surtout en ce qui concerne le foie, a ultérieurement précisé cette notion de stades.

L'apparition de la lymphographie par voie pédieuse, devenue systématique en 1963 au Centre Léon Bérard, a permis de subdiviser les stades I et II cliniques en I, II et III 1. selon la présence ou l'absence d'une atteinte lombo-aortique ou pelvienne authentifiée par les clichés radio-graphiques. Mais elle a également fait apparaître un groupe de lymphographies "suspectes" qui, dans notre statistique, seront considérées comme positives. En effet, chez ces malades correctement traités à l'étage sous diaphragmatique, l'évolution clinique ne nous a pas permis d'infirmier ou de confirmer l'atteinte lymphographique initiale, car à partir de 1966-67, cette lymphographie est devenue radioactive, et, avant même cette date, la suspicion d'atteinte a été systématiquement suivie d'une irradiation transcutanée des territoires concernés.

Dans un but de regroupement, nous classons donc ces lymphographies suspectes en stade III 1., en sachant que ce groupe est légèrement sur-estimé.

Enfin, nous devons insister sur le fait que seul un petit nombre de nos malades ont subi, au terme de leur bilan, une laparotomie exploratrice comme cela est actuellement préconisé par certains auteurs dans les stades I et II. La pratique d'une laparotomie à visée diagnostique n'est en effet pas systématique à Lyon.

Il convient cependant de mentionner à ce propos quelques chiffres :

- sur 155 malades, classés I et II après la lymphographie, entre octobre 1969 et décembre 1973, la laparotomie permit à FULLER de découvrir 53 atteintes abdominales (34 %) (18).
- sur 43 stades I et II, étudiés par BAUTERS, la laparotomie de première intention a montré, dans 16 cas, des localisations abdominales méconnues (3). Une atteinte splénique a été découverte chez 13 de ces 16 malades, isolée (5 cas) ou associée à des localisations ganglionnaires (4 cas), voire ganglionnaires et hépatiques (4 cas).
- d'une manière générale, LACHER, reprenant de nombreuses études récentes, conclut que 30 % des malades initialement classés I et II présentent une rate envahie découverte lors de la laparotomie. Cet auteur considère donc que 30 % des formes cliniquement localisées deviennent des stades IV après l'explorations abdominale (31).

Ces travaux laissent donc supposer qu'il entre probablement dans notre série un certain nombre de stades III et IV méconnus.

Notre statistique montre en effet, sur 343 malades :

- . 28 stades I, soit 8 % de notre population,

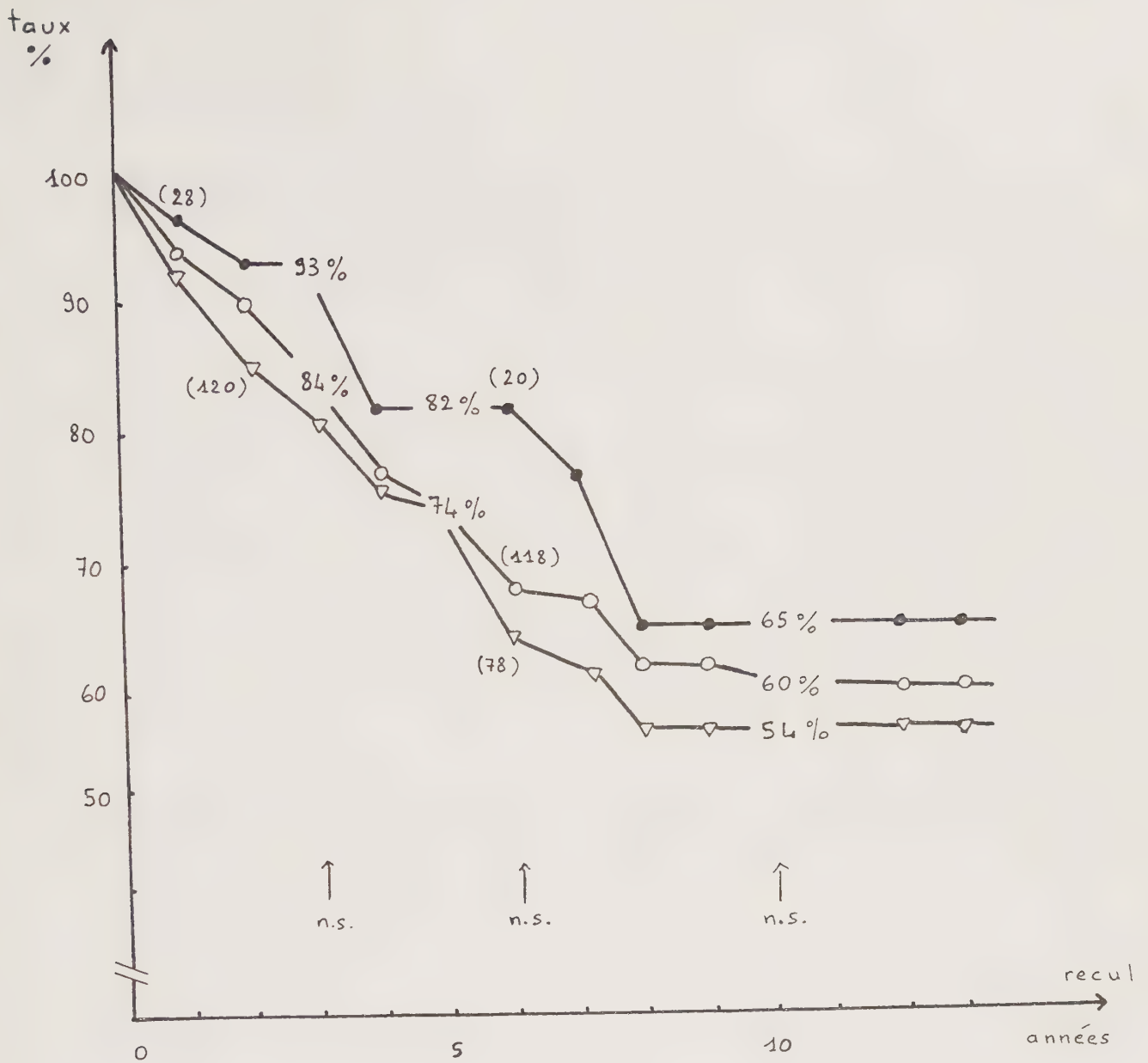


Figure 3 : Survie en fonction du stade (méthode actuarielle)

—●— stade I

—○— stade II

—▽— stade III lymphographique.



Probabilité déterminée à partir de l'écart-réduit.

- . 184 stades II (54 %),
- . 131 stades III l. (38 %).

Nous avons établi la courbe de survie actuarielle en fonction des stades (fig. 3, p. 20). Le plateau est atteint à la huitième année pour les stades I et III l., à la dixième année seulement pour les stades II. On retrouve l'habituel meilleur pronostic lié à la limitation de la diffusion. Nos résultats sont les suivants :

<i>Survie</i> <i>Stades</i>	3 ans	5 ans	10 ans
Stade I	93 %	82 %	64 %
Stade II	84 %	74 %	60 %
Stade III l.	81 %	74 %	54 %

tableau n° 3 : Taux de survie en fonction du stade (méthode actuarielle)

Ces chiffres sont donc assez voisins de ceux trouvés par KAPLAN sur une série plus récente (1009 malades traités entre 1961 et 1975)(25) : taux de survie à cinq ans et dix ans respectivement :

- 90 et 73 % pour les stades I,
- 87 et 69 % pour les stades II,
- 71 et 54 % pour les stades III.

Il est à noter que les écarts entre nos différentes courbes ne sont pas statistiquement significatifs. Ceci s'explique en partie par le faible effectif représenté par les stades I.

Il n'est pas surprenant de ne pas trouver de différence significative dans les taux de survie des groupes II et III l. qui, comme nous le verrons ultérieurement, se comportent de la même manière vis à vis de nombreux facteurs.

2. INFLUENCE DES SIGNES GENERAUX :

Sur les 343 cas étudiés :

- . 210 (61 %) ne présentaient pas, au moment du diagnostic, de signes généraux tels que fièvre, prurit, amaigrissement, température, asthénie... et ont donc été classés A ;
- . 133 (39 %) présentaient initialement une symptomatologie comprenant un ou plusieurs des signes sus-cités et ont été classés B.

Les taux de survie, calculés selon la méthode directe, sont exprimés dans le tableau suivant :

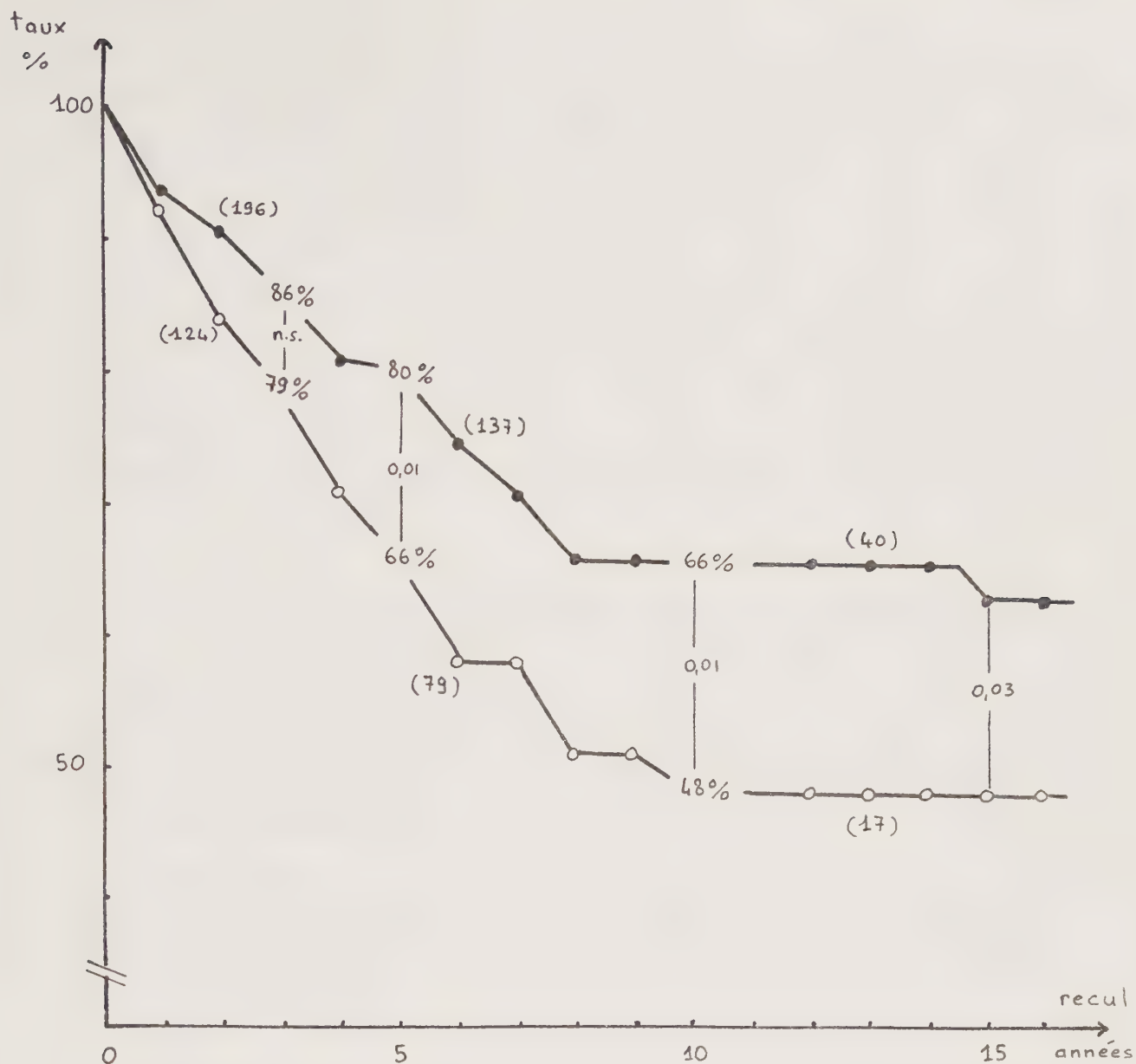


Figure 4 : Survie en fonction des signes généraux
(méthode actuarielle)

- sans signes généraux (malades A)
- avec signes généraux (malades B)

<i>Recul</i>	<i>Effectifs</i>		<i>Vivants</i>		<i>Décédés</i>		<i>Taux de survie</i>	
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>B</i>
3 ans	204	132	177	105	27	27	88 %	79 %
5 ans	172	120	137	79	35	41	80 %	66 %
10 ans	93	71	56	34	37	37	60 %	48 %
15 ans	35	21	21	7	14	14	60 %	33 %

tableau n° 4 : *Taux de survie en fonction des signes généraux (méthode directe).*

Les chiffres sont très différents ; ils ne sont pourtant statistiquement évocateurs qu'à cinq ans de recul (X^2 significatif à 0,05).

En méthode actuarielle (fig. 4, p. 22), par contre, les taux de survie des sujets A et des sujets B (respectivement 86 % et 79 % à trois ans, 80 % et 66 % à cinq ans, 66 % et 48 % à dix ans) montrent des différences très significatives à cinq ans (significatif à 0,01), dix ans (significatif à 0,01) et quinze ans (significatif à 0,03 malgré le faible nombre de malades B ayant quinze ans de recul).

On retrouve donc l'habituel mauvais pronostic lié à la présence de signes généraux au moment du diagnostic. Parmi la symptomatologie générale, qui peut faire partie du tableau initial de la L.G.M., SAY et coll. ont montré que la fièvre est le signe qui a le plus d'incidence péjorative sur la survie (55).

3. SIGNES GENERAUX ET STADES :

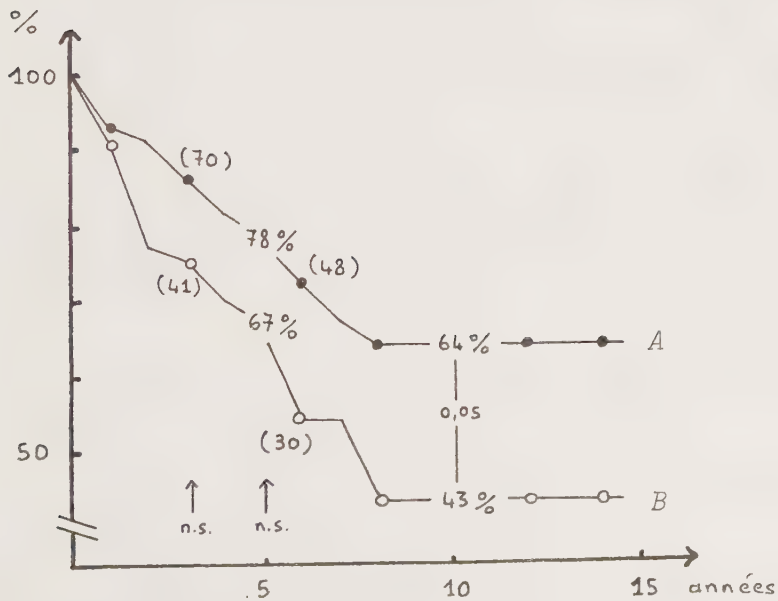
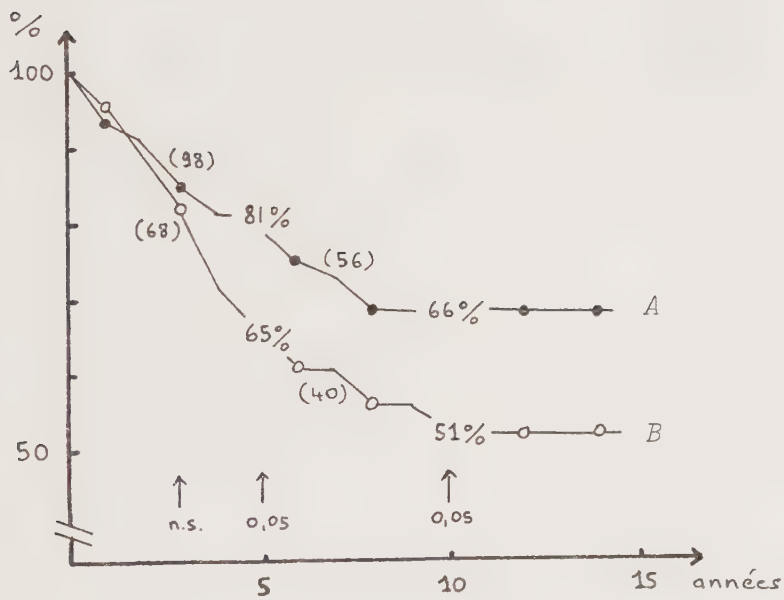
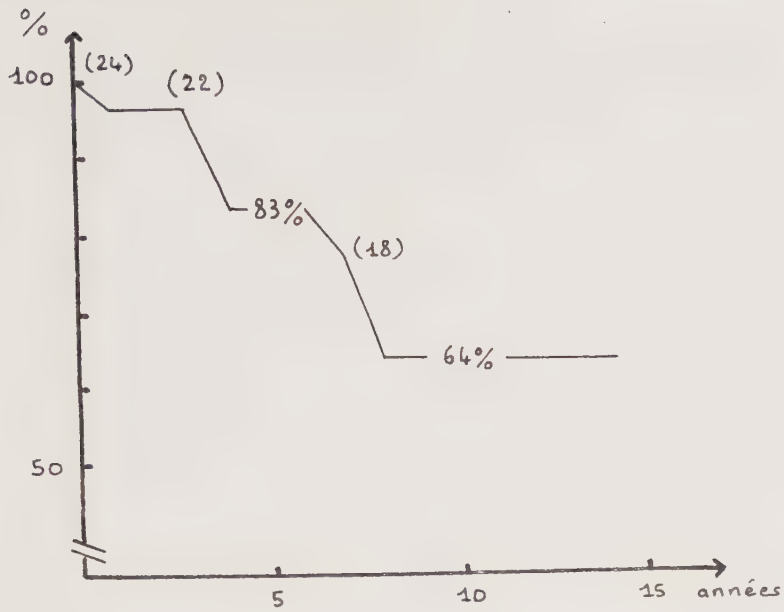
A l'intérieur de chaque stade, selon la présence ou l'absence de signes généraux, notre population s'est répartie de la façon suivante :

	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III l.</i>
<i>A</i>	24	107	79
<i>B</i>	4	77	52

tableau n° 5 : *Répartition des malades selon le stade et les signes généraux.*

Le test de X^2 est significatif à 0,05.

Figure 5 : *Survie selon le stade et les signes généraux*
(méthode actuarielle)



Il existe donc un parallèle entre la diffusion des territoires atteints et la présence de signes généraux, puisque, dans les stades I, un malade sur sept seulement est classé initialement B, alors que dans les stades II et III 1. un malade sur trois (respectivement 42 et 40 %) présentent d'emblée une altération de l'état général.

Nous avons établi la courbe de survie actuarielle des groupes II_A, II_B, III 1._A, III 1._B ainsi que celle des I_A (fig. 5 a-b-c, p.24). Ces courbes montrent des différences significatives entre les taux de survie des II_A et II_B à partir de la cinquième année ; entre ceux des III 1._A et des III 1._B à partir de la dixième année. Le plateau s'établit :

- à 64 % à la huitième année pour les stades I_A
- à 66 % à la huitième année pour les stades II_A
- à 64 % à la huitième année pour les stades III 1._A
- à 51 % à la dixième année pour les stades II_B
- à 43 % à la huitième année pour les stades III 1._B

KAPLAN, dans la série que nous avons déjà citée (25), trouvait des taux de survie à dix ans de :

- 73 % pour les II_A
- 59 % pour les II_B
- 65 % pour les III 1._A
- 42 % pour les III 1._B

TEILLET (Fr.) et coll. sur une série de 155 malades I et II traités entre 1965 et 1968 obtenait (66) :

- 77 % de survie à cinq ans (68 % à sept ans) dans les stades I_B et II_B
- environ 80 % de survie à cinq ans (75 % à sept ans) dans les stades II_A

Il est admis que diffusion et altération de l'état général traduisent l'extension d'une maladie initialement localisée, donc un diagnostic tardif ou une dissémination d'emblée hématogène de la maladie.

Dans notre série, les signes généraux se sont révélés être un facteur de pronostic plus fiable que la classification en stades.

En effet, nous avons déjà noté plus haut que, pour notre série, les courbes de survie actuarielle selon le stade ne présentent pas de différence statistiquement interprétable, alors que celles établies selon la présence ou l'absence de signes généraux montrent un écart très significatif.

De plus, il est intéressant de noter que, en ce qui nous concerne, les taux de survie à dix ans sont remarquablement homogènes dans le groupe A quel que soit le stade.

Dans le groupe B, le faible effectif du stade I_B ne nous permet pas de faire une interprétation quantitative.

Ainsi, il nous apparaît que les signes généraux conditionnent de façon bien plus évidente le pronostic vital que ne le fait la multiplicité des atteintes ganglionnaires, dans les stades initiaux des formes extra-viscérales de la L.G.M.

Nous remarquerons également que l'identité de comportement des populations des groupes II et III l. vis à vis de la distribution des signes généraux nous confirme que l'atteinte lymphographique n'est pas un facteur de pronostic péjoratif.

4. INFLUENCE DU SEXE :

- Incidence de la maladie de Hodgkin selon le sexe :

Il est habituellement admis (V. PETERS, HERNER, JACKSON et PARKER...) qu'il existe une prépondérance de la maladie de Hodgkin dans le sexe masculin, avec un sex-ratio moyen de l'ordre de 1,4 (70), bien que certains auteurs aient contesté cette notion (GILBERT, GIRAUD...).

J. PAPILLON, en 1969 sur une série de 204 malades, trouvait une répartition identique d'hommes et de femmes (11). Notre population, qui exclut les stades III clinique et IV, comprend approximativement le même nombre d'hommes (169 cas) que de femmes (174 cas).

- Taux de survie en fonction du sexe :

Parallèlement la plupart des publications accordent un meilleur pronostic au sexe féminin.

Per WESTLING, en 1965, (250 cas, tous stades) (72) donnait des taux de survie à dix ans de :

- . 18,3 % chez l'homme,
- . 31,3 % chez la femme.

L.M. AXTELL et coll., sur 345 cas, tous stades, traités en 1953 et 1968 (2), trouvaient des taux de survie à trois ans de :

- . 78 % chez la femme,
- . 62 % chez l'homme,

tandis que Véro PETERS, dans des formes localisées uniquement (47), donnait les chiffres de :

- . 33 % de survie à dix ans chez l'homme,
- . 57,2 % chez la femme.

Nous mêmes, dans notre série, nous observons les taux suivants :

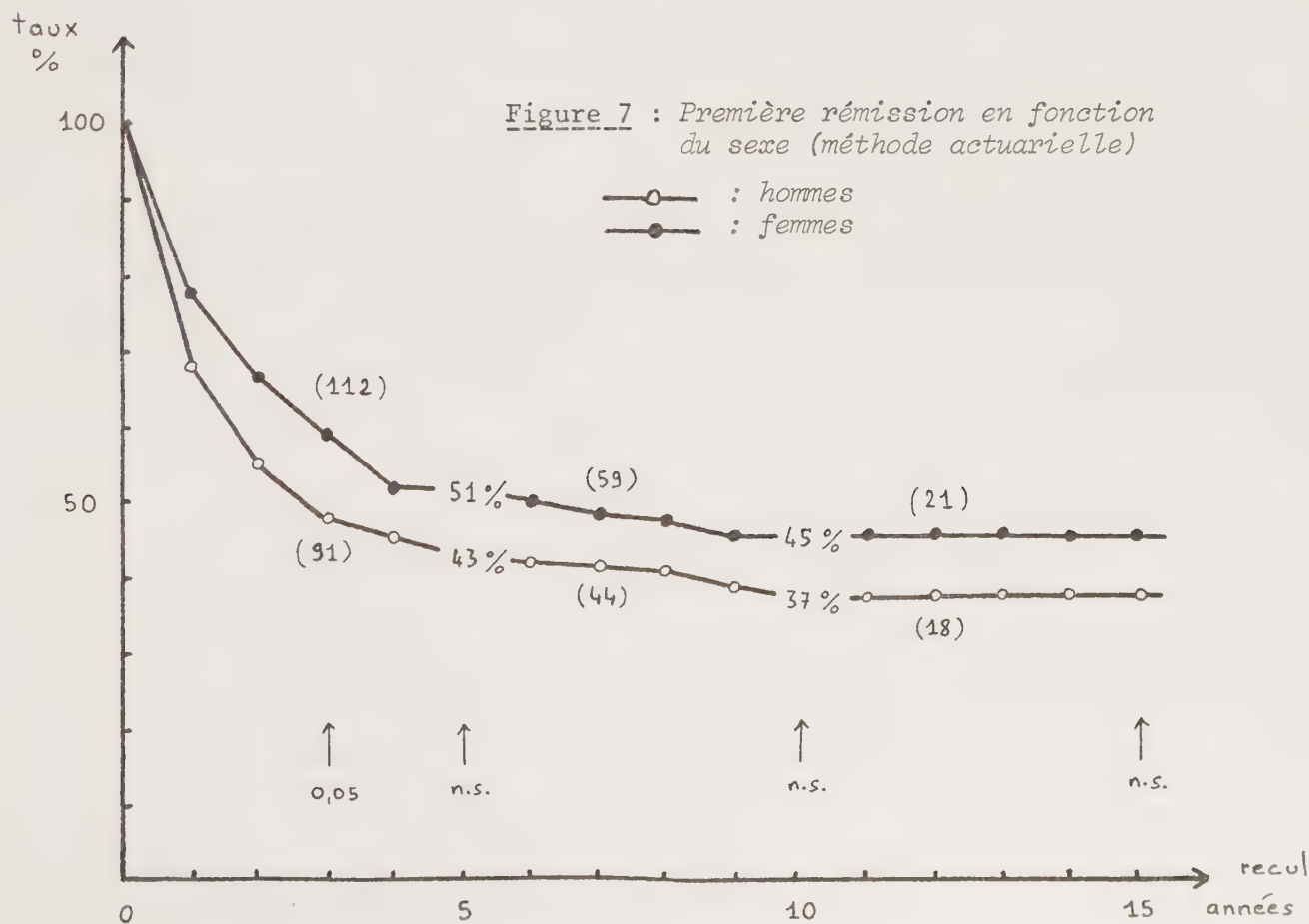
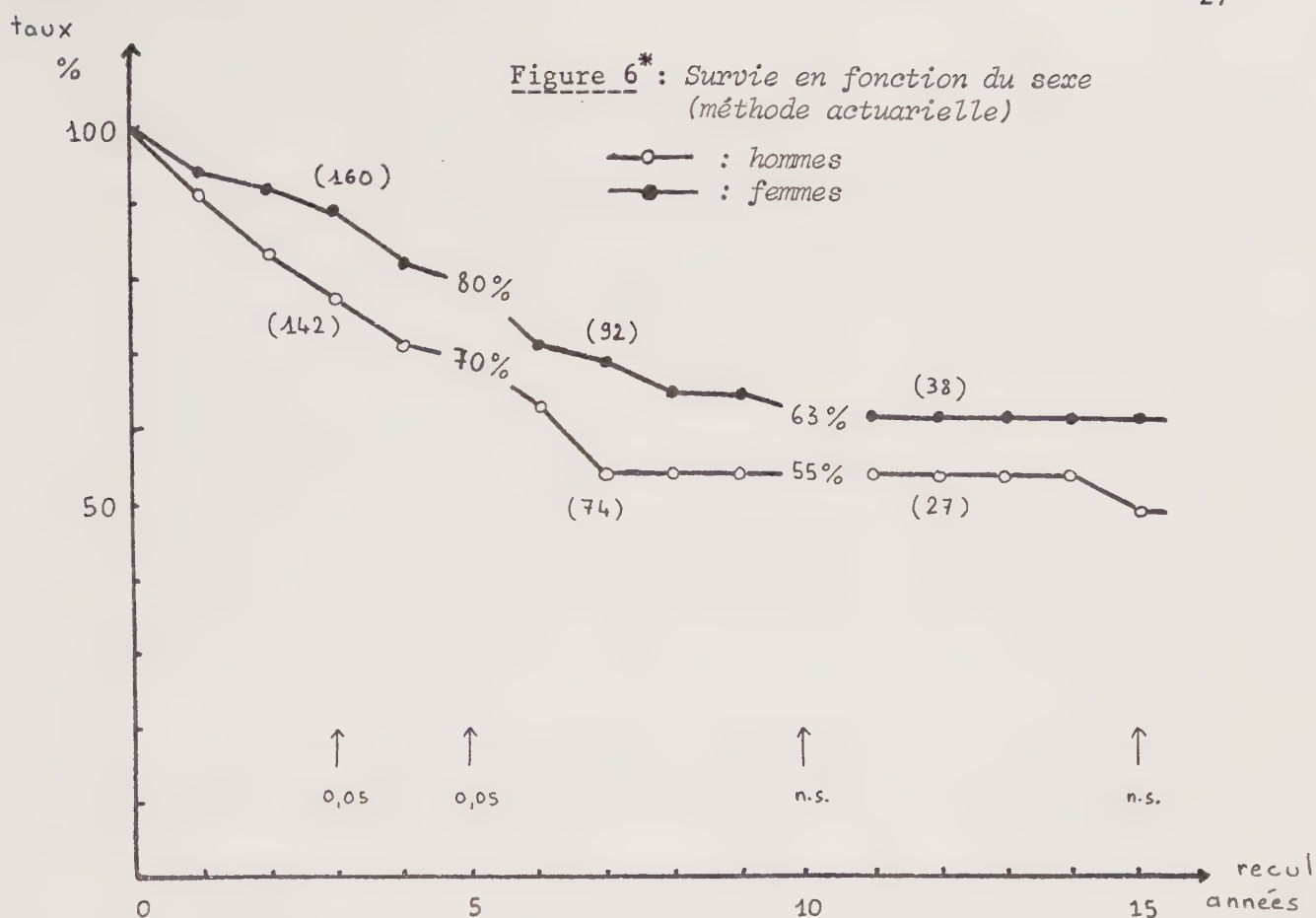


Figure 6

* Le logrank-test pratiqué sur ces deux courbes a montré qu'elles sont, dans leur ensemble, significativement différentes.

<i>Recul</i>	<i>Effectif</i>		<i>Vivants</i>		<i>Décédés</i>		<i>Taux de survie</i>	
	H	F	H	F	H	F	H	F
1 an	168	173	154	165	14	8	92 %	95 %
3 ans	165	171	132	150	33	21	80 %	88 %
5 ans	143	149	98	118	45	31	68 %	79 %
10 ans	79	85	38	52	41	33	48 %	61 %
15 ans	24	32	11	17	13	15	46 %	53 %

tableau n° 6 : *Taux de survie en fonction du sexe (méthode directe)*

Bien que ces chiffres, calculés en méthode directe, soient plus bas chez l'homme que chez la femme, quelque soit le recul considéré, les tests de X^2 pratiqués ne montrent pas de différence significative.

En méthode actuarielle (fig.6, p. 27) le calcul de l'écart-réduit des taux de survie à trois ans (78 % chez l'homme, 90 % chez la femme) et à cinq ans (70 % chez l'homme, 80 % chez la femme) montre une différence significative. Alors qu'à dix ans (55 % chez l'homme, 63 % chez la femme) et à quinze ans (50 % chez l'homme, 63 % chez la femme), ces taux ne sont plus significativement différents.

REMI, en 1970, aboutissait aux mêmes conclusions (49).

- Taux de première rémission en fonction du sexe (fig.7 p. 27) :

Le calcul des taux de première rémission en méthode actuarielle nous donne les résultats suivants :

<i>Recul</i>	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>
3 ans	48 %	59 %
5 ans	43 %	51 %
10 ans	37 %	45 %
15 ans	37 %	45 %

tableau n° 7 : *Taux de malades en première rémission en fonction du sexe (méthode actuarielle).*

Les écarts à cinq ans, dix ans et quinze ans ne sont également pas significatifs.

Ainsi, il nous semble que, dans ces formes localisées, le sexe ne constitue pas un facteur de pronostic très fiable. D'autant plus que la répartition des autres facteurs de pronostic, dans chacun des deux sexes, contribue encore à nuancer la notion de sévérité de la L.G.M. chez l'homme.

- Stade et sexe :

De nombreux auteurs trouvent une plus grande fréquence des formes généralisées (III et IV) chez l'homme.

Ainsi MUSSHOF et BOUTIS, en 1968, sur une série de 340 malades traités entre 1948 et 1966, diagnostiquaient 37 % de formes localisées chez l'homme contre 51 % chez la femme.. (37)

Dans notre série, la différence est peu sensible et la répartition est la suivante :

	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III l.</i>
hommes	20 (71 % des stades I)	84 (46 % des stades II)	65 (50 % des stades III l.)
femmes	8 (29 % des stades I)	100 (54 % des stades II)	66 (50 % des stades III l.)

tableau n° 8 : Répartition de malades selon le stade et le sexe

Le X^2 est significatif à 0,05. La différence porte surtout sur les stades I puisque plus de deux de nos stades I sur trois sont du sexe masculin.

La forme III l. n'a pas non plus d'incidence particulière dans l'un ou l'autre sexe. Nous avons en effet, parmi nos stades III l. autant d'hommes que de femmes, et nous remarquons également que, parmi les hommes comme parmi les femmes, l'incidence du stade III l. est la même (38 %).

A la suite de V. PETERS (47) et P. WESTLING (72), en 1965, de nombreux auteurs ont montré, sur de grandes séries, que les taux de survie par stade n'étaient pas significativement différents chez l'homme et chez la femme. .

- Sexe et signes généraux :

MUSSHOFF et BOUTIS (37) avaient, dans leur série, rencontré un peu plus de formes A (34 %) chez la femme que chez l'homme (28,5 %). Ainsi la fréquence légèrement plus élevée de présence de signes généraux chez l'homme contribuerait à aggraver le pronostic de ceux-ci en dehors de toute évolutivité liée au sexe lui même.

Dans notre population qui ne comprend que des formes localisées, la répartition est la suivante :

	A	B
hommes	107 (63 % des hommes)	62 (37 % des hommes)
femmes	103 (59 % des femmes)	71 (41 % des femmes)

tableau n° 9 : Répartition des malades selon les signes généraux et le sexe.

Le test de X^2 n'est pas significatif.

Ainsi nous ne sommes pas surpris de ne pas trouver de différence significative de nos taux de survie des hommes et des femmes puisque nous n'avons pas retrouvé, dans notre série, l'incidence plus élevée des formes plus diffuses et des signes généraux chez les hommes. Cela aurait sans doute été différent si nous avions tenu compte des stades III et IV.

Les taux de survie cependant plus bas chez l'homme pourraient s'expliquer par l'influence de l'âge qui, comme nous allons le voir ultérieurement, ne se distribue pas de la même manière dans les deux sexes.

- Sexe et type histologique :

La plus grande fréquence de formes histologiques à sclérose nodulaire (type 2) chez la femme (65) est également un facteur de meilleur pronostic. Mais cette notion interfère également, ainsi que le font remarquer AXTELL et al. (2), avec l'âge des malades.

En conclusion de ce chapitre discuté de l'influence du sexe sur l'évolution de la maladie de Hodgkin, nous citerons les chiffres de AXTELL et al. (Cancer, 1972) :

. taux de survie à trois ans :

	hommes	femmes
Total	62 %	78 %

- . ajustement du taux de survie des femmes en fonction des facteurs de pronostic suivant :

	<i>hommes</i>	<i>femmes</i>
âge	62 %	79 %
signes généraux	62 %	78 %
type histologique	62 %	71 %
stades	62 %	72 %
âge + type histologique	62 %	67 %

Les différences de ces taux restant significatives, AXTELL conclut que le sexe garde une valeur pronostique importante dans la L.G.M.

5. IMPORTANCE DU FACTEUR AGE :

Classiquement, la maladie de Hodgkin frappe l'adulte jeune avec un maximum de fréquence dans la troisième décennie et un deuxième pic vers 65 ans (65).

Devant l'existence de deux pics de fréquence de la maladie, certains auteurs ont recherché une dualité nosologique.

La L.G.M. peut se voir à tout âge, sauf chez le nourrisson, bien que SOLOVKO ait rapporté deux cas de L.G.M. chez le nouveau-né (60).

La distribution par décennie de l'âge de nos malades, comparée à des séries récentes (65), nous montre des chiffres voisins.

	<i>0-9</i>	<i>10-19</i>	<i>20-29</i>	<i>30-39</i>	<i>40-49</i>	<i>50-59</i>	<i>60-69</i>	<i>70</i>
SMITHERS 475 cas 1945-1970			23 %	20 %	15 %	15 %	6 %	8 %
J.BERNARD et TEILLET 402 cas 1965-1970	3 %	25 %	33 %	15 %	11 %	8 %	4 %	1 %
C.L.B. 343 cas I-II-III 1. 1957-1973	2,5 %	18 %	30 %	22 %	13 %	8 %	4,5 %	2 %

tableau n° 10 : Comparaison de la distribution par décennie d'âge des malades de trois séries.

- Age et signes généraux :

Si l'on étudie la fréquence des signes généraux par tranche d'âge, on ne trouve pas de différence significative entre les différents groupes dans ces formes localisées.

<i>Age</i> <i>Signes généraux</i>	< 15 ans	15-30 ans	30-50 ans	> 50 ans	
A	17 (57 %)	96 (62 %)	70 (63 %)	27 (59 %)	total = 210
B	13 (43 %)	60 (38 %)	41 (37 %)	19 (41 %)	total = 133

tableau n° 11 : Répartition des malades selon l'âge et les signes généraux.

La fréquence des signes généraux, dans chaque groupe d'âge, est d'environ 40 %, avec des chiffres légèrement supérieurs chez l'enfant et chez le sujet âgé. Le X^2 n'est pas significatif.

- Age et stades :

Notre population se répartit de la façon suivante :

<i>Age</i> <i>Stade</i>	< 15 ans	15-30 ans	30-50 ans	> 50 ans	
I	5 (17 %)	5 (3 %)	8 (7 %)	10 (22 %)	total = 28
II	18 (60 %)	86 (55 %)	56 (51 %)	24 (52 %)	total = 184
III 1.	7 (23 %)	65 (42 %)	47 (42 %)	12 (26 %)	total = 131

tableau n° 12 : Répartition des malades selon l'âge et le stade.

Le X^2 est significatif à 0,001 lorsque l'on compare la distribution des âges dans les stades I par rapport à celle des stades II et III 1. groupés. En effet, on sait que parmi nos stades I il existe un nombre important de sujets âgés.

- Sexe et âge :

Là également nous trouvons des différences très significatives. L'histogramme d'âge, selon le sexe, est donné par la figure 8 p.33 que l'on

peut schématiser par la répartition suivante :

<i>Age</i> <i>Sexe</i>	< 15 ans	15-30 ans	30-50 ans	> 50 ans	
hommes	23 (77 %)	53 (34 %)	63 (57 %)	30 (65 %)	total = 169
femmes	7 (23 %)	103 (66 %)	48 (43 %)	16 (35 %)	total = 174

tableau n° 13 : Répartition des malades selon l'âge et le sexe.

Le X^2 est significatif à 0,001.

On retrouve donc la notion de prépondérance du sexe masculin dans les formes de l'enfant et du sujet âgé.

TEILLET, en 1974, donnait les rapports suivants (63) :

- . 3 hommes pour 1 femmes chez l'enfant,
- . 1 homme pour 1 femme chez l'adulte,
- . 2 hommes pour 1 femme chez le sujet âgé.

Ainsi s'explique le peu d'écart rencontré, au travers de la littérature, entre l'âge moyen de diagnostic chez l'homme et chez la femme :

- hommes : 33,5 ans - femmes : 32,6 ans pour KUENTZ (28)
- hommes : 38,4 ans - femmes : 34,8 ans pour FISSENEWERT (16).

En fait, cet âge est très différent puisque, pour 2 femmes sur 3 (59 %), le diagnostic est fait entre 15 et 30 ans, alors qu'il ne sera fait qu'une fois sur trois (31 %) au même âge chez l'homme.

- Survie :

Le calcul des taux de survie, par tranche d'âge, nous montre, en méthode directe, des résultats d'autant meilleurs que le sujet est moins âgé, et ceci quelque soit le recul considéré.

<i>Age</i> <i>Recul</i>	< 15 ans	15-30 ans	30-50 ans	> 50 ans
3 ans	93 %	87 %	86 %	60 %
5 ans	86 %	77 %	76 %	49 %
10 ans	69 %	61 %	51 %	33 %
15 ans	3/3	52 %	57 %	25 %

Tableau n° 14 : Taux de survie en fonction de l'âge (méthode directe)

Les sujets âgés de 15 à 30 ans et de 30 à 50 ans présentent des taux de survie peu différents, alors que les taux des sujets jeunes sont sensiblement meilleurs. Le groupe des sujets âgés de plus de 50 ans montre des taux très nettement inférieurs. En effet, le taux de survie à 15 ans de ces derniers est égal à la moitié du taux de survie globale de nos malades.

Nous verrons ultérieurement comment les plus mauvaises conditions de traitement du sujet âgé peuvent intervenir dans l'aggravation du pronostic.

Les courbes de survie actuarielle sont très proches pour les malades âgés de 15 à 30 ans et de 30 à 50 ans. Le taux de survie à 10 ans est, en plateau, respectivement de 62 et 56 %. Le calcul des écarts-réduits entre ces deux courbes ne montre, bien entendu, pas de différence significative.

Il n'en est pas de même pour les malades de moins de 15 ans (taux de survie à 10 ans : 83 %) et de plus de 50 ans (taux de survie à 10 ans : 36 %), pour lesquels la comparaison des taux de survie à un même intervalle, avec l'une ou l'autre des deux courbes précédentes, montre des différences significatives.

A l'intérieur des formes pédiatriques de la maladie de Hodgkin, l'influence de l'âge est discuté.

SHAH et coll., sur une étude rétrospective de 106 enfants ayant eu un Hodgkin entre 1921 et 1973, accordent un meilleur pronostic au groupe âgé de 5 à 9 ans (58). A l'opposé, SMITH et RIVERA, sur 88 sujets de moins de 20 ans, n'observent pas de différence entre le groupe des enfants (4-10 ans) et celui des adolescents (11-20 ans) (59).

Nous avons également établi la courbe de survie en fonction du sexe dans chaque tranche d'âge lorsque l'importance de l'effectif nous le permettait.

Les taux de survie à 10 ans sont les suivants :

<i>Sexe \ Age</i>	<i>15-30 ans</i>	<i>30-50 ans</i>	<i>> 50 ans</i>
hommes	54 %	51 %	32 %
femmes	66 %	61 %	45 %

tableau n° 15 : *Taux de survie à 10 ans en fonction de l'âge et du sexe (méthode actuarielle).*

Bien que ces taux paraissent assez nettement en faveur des femmes, le calcul de l'écart-réduit, à différents intervalles, ne montre de différence significative pour aucune des tranches d'âges considérées.

Les courbes sont données pour mémoire en annexe 3 (fig.15 a-b-c p.96 annexe 3).

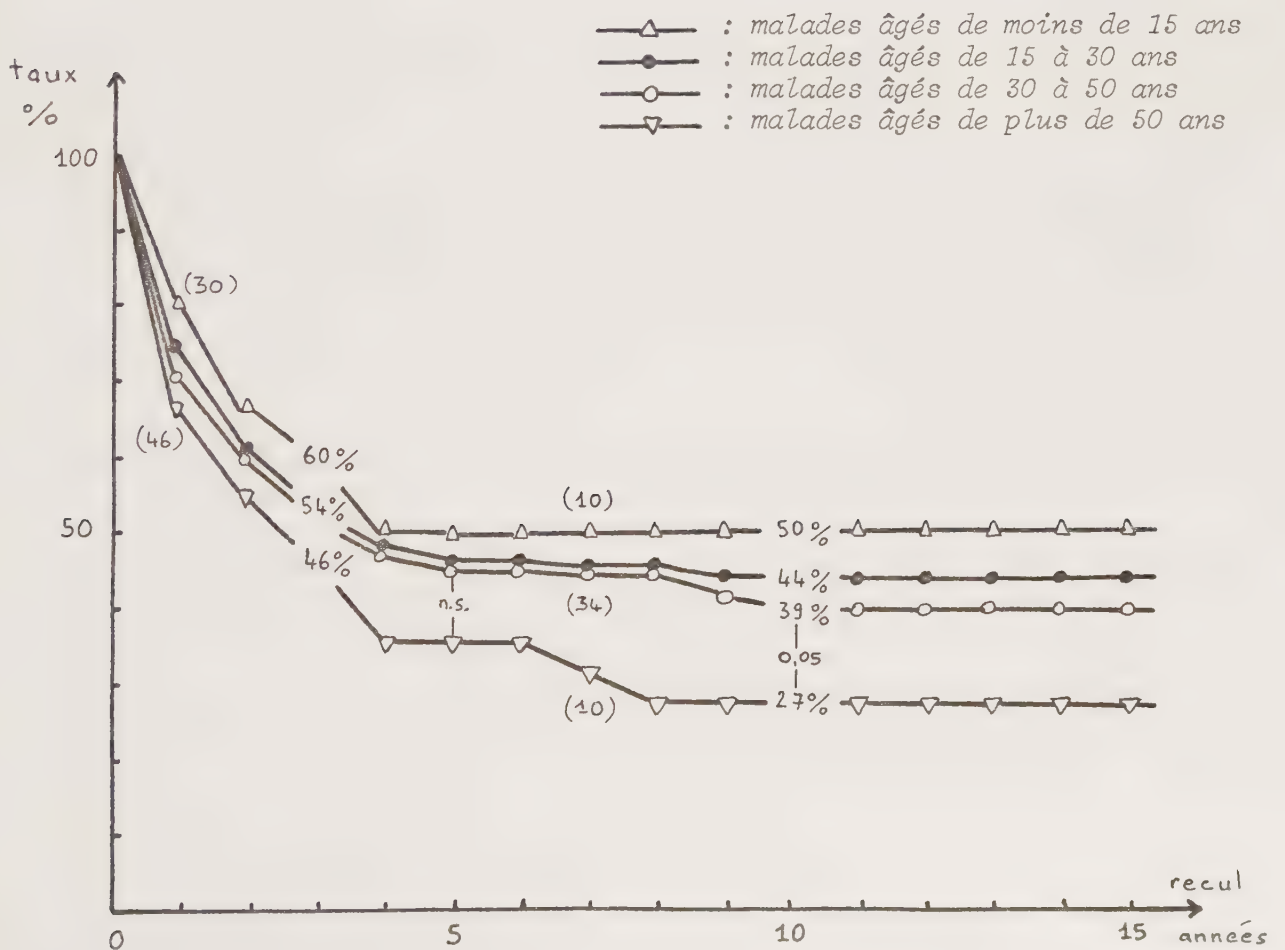
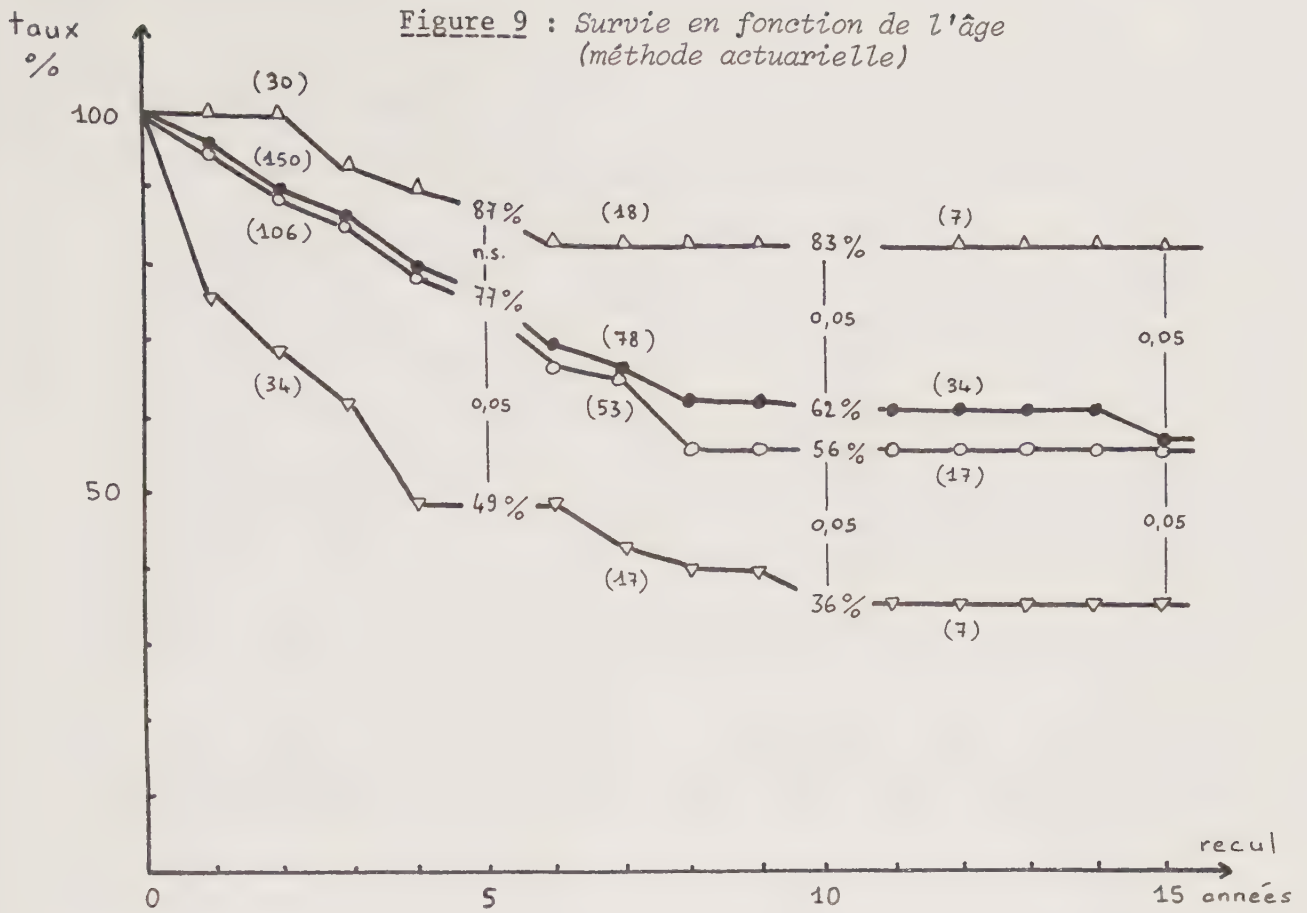


Figure 10 : Première rémission en fonction de l'âge (méthode actuarielle)

- Première rémission :

Les taux obtenus sont les suivants (méthode actuarielle) :

<i>Age Recul</i>	< 15 ans	15-30 ans	30-50 ans	> 50 ans
3 ans	60 %	54 %	55 %	46 %
5 ans	50 %	48 %	49 %	35 %
10 ans	50 %	44 %	39 %	27 %

tableau n° 16 : *Taux de malades en première rémission en fonction de l'âge (méthode actuarielle).*

Les taux de première rémission des malades âgés sont, ici encore, significativement différents de ceux des sujets âgés de moins de 50 ans (fig.10 p.36).

6. VALEUR PRONOSTIQUE DES LOCALISATIONS GANGLIONNAIRES :

Différents travaux ont cherché à démontrer que la topographie des atteintes ganglionnaires a une influence sur l'évolution de la maladie. En 1958 déjà, P. CROIZAT, J. PAPILLON et L. REVOL démontraient la valeur péjorative des atteintes inguinales, axillaires, cervicales supérieures et surtout hilaires. A l'opposé, ces auteurs mettaient l'accent sur la meilleure évolution des malades ayant une atteinte médiastinale supérieure et/ou sus-claviculaire (14).

En 1966, J. PAPILLON et coll. avaient montré que, parmi les malades ayant une longue survie, la proportion de sujets avec atteinte médiastinale supérieure était particulièrement élevée (44). Les travaux de V. PETERS, FULLER, ainsi que l'essai entrepris dans le cadre de l'OERTC, vinrent confirmer ces résultats (46, 17, 39). M. TUBIANA nuance cette notion en l'expliquant partiellement par l'interférence des autres facteurs de pronostic : plus grande fréquence des atteintes médiastinales chez la femme, chez le sujet jeune (15 à 50 ans), enfin, plus grande fréquence, dans ces atteintes, du type histologique avec sclérose nodulaire, donc favorable (69). En 1971, TEILLET individualisa, parmi les stades I et II, trois formes essentielles suivant le point de départ (67, 62) :

- une forme cervicale haute s'étendant vers les autres territoires sus diaphragmatiques mais respectant le médiastin ;
- une forme thoracique associant souvent une atteinte sus-claviculaire, de bon pronostic ;
- une forme sous-phrénique dont l'extension se ferait directement vers les ganglions sus-claviculaires, de mauvais pronostic.

En 1974, L. REVOL et A. CONTAMIN, sur une série de 275 malades ayant au moins cinq ans de recul, obtenaient des survies moyennes de (52) :

- plus de 70 mois pour les localisations sus-claviculaires et médiastinales antérieures ;
- 50 mois pour les formes cervicales hautes ou moyennes ;
- 30 à 38 mois pour toutes les autres localisations.

Dans notre série, il n'a pas été possible de retrouver la localisation initiale de tous nos malades. Nous nous sommes donc contentés d'observer la fréquence des différentes localisations au moment du diagnostic et d'établir les courbes de survie en fonction de ces localisations, qu'elles aient été le point de départ de la maladie ou déjà le reflet d'une extension de celle-ci.

Le tableau n° 17 résume les présentations que nous avons observées dans les formes sus-diaphragmatiques.

Nous avons rencontré :

- . une atteinte intra-thoracique dans 205 cas/343 (soit 60 %) dont sept fois isolée ;
- . une atteinte sus-claviculaire dans 260 cas/343 (soit 76 %) dont 21 fois isolée unilatérale ou bilatérale ;
- . une atteinte cervicale supérieure ou moyenne dans 174 cas/343 (soit 51 %) dont 29 fois isolée ;
- . une atteinte axillaire dans 114 cas/343 (soit 33 %) dont 6 fois isolée ;
- . une atteinte sous-diaphragmatique dans 12 cas/343 (soit 3,5 %).

L'atteinte du hile est répartie dans les différentes formes avec localisations intra-thoraciques, avec une incidence un peu plus élevée dans les cas associant une atteinte de nombreux territoires superficiels. Au total, 74 de nos malades ont présenté des adénopathies hilaires.

L'association la plus fréquente a été, comme il est habituel de le rencontrer, l'atteinte thoraco-sus-claviculaire (180 cas). Parmi ces cas présentant simultanément une atteinte intra-thoracique et des adénopathies sus-claviculaires le hile était concerné dans 62 cas (soit 34 %) :

- 27 fois sur 91 (30 %) lorsqu'il s'agissait d'une atteinte sus-claviculaire bilatérale ;
- 35 fois sur 89 (39 %) lorsqu'il s'agissait d'une atteinte unilatérale (41 % avec une atteinte sus-claviculaire gauche, 37,5 % avec une atteinte sus-claviculaire droite).

L'atteinte des territoires visibles à la lymphographie s'est également répartie de façon assez homogène dans toutes les présentations rencontrées, avec, comme pour le hile, une plus grande fréquence relative lorsque de nombreux autres territoires étaient touchés.

L'atteinte des territoires lymphographiques s'est associée :

- . à une atteinte intra-thoracique dans 84 cas/205 (41 % des atteintes intra-thoraciques) ;
- . à une atteinte sus-claviculaire dans 103 cas/260 (39 %) ;

	THORAX	SUS- CLAVICULAIRE	CERVICAL SUP. ou MOY.	AXILLAIRE
Localisation isolée	7	21	29	6
thorax + sus-clav.	70	70		
thorax + sus-clav. + cervical sup.	46	46	46	
thorax + sus-clav. + cervical sup. + axillaire	26	26	26	26
thorax + cervical supérieur	9		9	
thorax + cervical sup. + axillaire	5		5	5
thorax + axillaire	3			3
thorax + sus-clav. + axillaire	38	38		38
sus-clav. + cer- vical sup.		34	34	
sus-clav. + cer- vical sup. + axillaire		14	14	14
sus-clav. + axillaire		11		11
cervical sup. + axillaire			11	11
TOTAL	205	260	174	114

tableau n° 17 : Présentations cliniques des formes sus-diaphragmatiques.

- . à une atteinte cervicale supérieure ou moyenne dans 67 cas/174 (38 %) ;
- . à une atteinte axillaire dans 41 cas/114 (36 %).

Au total, 131 malades ont présenté une lymphographie positive et sont donc passés du stade I ou II au stade III 1.

Nous avons tenté d'établir la survie des différents groupes de malades classés selon la présentation clinique initiale. Nos résultats ont été décevants et nous n'avons pas pu mettre en évidence de présentation "à bon pronostic" par opposition à d'autres "à mauvais pronostic" en ne tenant compte que de la seule survie.

En effet, nous obtenons les résultats suivants :

1. dans les formes localisées n'atteignant qu'un seul ou deux territoires ganglionnaires, la survie à cinq ans est de :

- . 86 % pour les formes sus-claviculaires avec ou sans atteinte médiastinale,
- . 79 % pour les formes cervicales moyennes ou supérieures associées ou non à une atteinte sus-claviculaire.

Ces différences ne sont pas significatives et disparaissent par la suite puisque les taux de survie à huit ans sont respectivement de 60 et 62 %.

Parmi les formes localisées, l'atteinte sous diaphragmatique conserve une valeur péjorative (66 % de survie à cinq ans, 50 % à huit ans) sans que ces taux soient significativement différents de ceux observés dans les autres présentations.

2. dans les formes plus diffuses, comportant l'atteinte de trois territoires ganglionnaires ou plus, les courbes établies nous ont montré une incidence sur la survie du nombre des territoires atteints, sans que leur topographie semble jouer un rôle prépondérant.
3. La présence d'une atteinte hilare, reconnue par tous les auteurs comme facteur de mauvais pronostic, n'a pas permis de mettre en évidence des taux de survie significativement différents de ceux de l'ensemble des malades.

A cinq ans, le taux de survie des sujets ayant présenté initialement des adénopathies hilaires était de 62 % (75 % pour l'ensemble des malades de notre série), et de 55 % à dix ans (58 % pour l'ensemble des malades).

4. Les courbes de survie en fonction de la présence ou non d'une atteinte d'un territoire opacifié par la lymphographie ne sont pas non plus significativement différentes sur l'ensemble des malades. Les taux sont surtout peu différents pour les malades ayant peu de recul (première partie de la courbe), c'est à dire dans notre série, pour les malades qui ont bénéficié de la lymphographie radioactive.

Les courbes de survie établies en fonction de la présentation clinique sont données en annexe 3 (fig.16).

7. ETUDE DES TYPES HISTOLOGIQUES :

(sur une population restreinte de 75 malades).

a) Conception pathogénique :

Jusqu'à une période récente, on admettait que la lésion hodgkinienne était l'expression d'un conflit entre :

- prolifération maligne d'origine réticulaire, d'une part,
- réaction de défense lymphoïde et granulomateuse de type inflammatoire, dont l'importance variait de façon inverse de celle du sarcome réticulaire.

Actuellement, les études d'immunocytochimie paraissent démontrer l'origine lymphocytaire des cellules malignes hodgkiniennes.

Il s'agit donc d'une hémopathie lymphocytaire d'un type spécial associée à un processus immunitaire et inflammatoire déclenché par un antigène tumoral. Cliniquement et biologiquement, on retrouve donc le processus néoplasique (avec sa diffusion et ses métastases), les signes inflammatoires et le déficit immunitaire.

Le grand polymorphisme des lésions et les variations quantitatives des phénomènes inflammatoires sont à la base du diagnostic et de la classification histologique.

b) Diagnostic cytologique et histologique (8) :

Histologie et cytologie sont les examens fondamentaux nécessaires au diagnostic de maladie de Hodgkin. Aucune constatation clinique, biologique, évolutive, épidémiologique ou thérapeutique ne peut les remplacer. Le diagnostic repose sur la confrontation de l'histologie et de la cytologie ganglionnaires

- L'adénogramme :

obtenu par étalement d'une ponction ganglionnaire, et par apposition sur lame de la tranche de section d'une adénopathie biopsiée, montre deux éléments :

- . la conservation du fond lymphoïde, souvent infiltré d'éléments lymphoplasmocytaires ;
- . la présence d'un granulome surtout fait de polynucléaires éosinophiles ;
- . l'infiltration par des cellules dystrophiques éparses et polymorphes : cellules de Sternberg, indiscutablement malignes, cellules de Hodgkin, de malignité intermédiaire.

Les difficultés du diagnostic cytologique se rencontrent chaque fois que l'un des éléments manque ou est très discret.

- L'étude histologique

après biopsie ganglionnaire chirurgicale, montre en plus des caractères habituels de prolifération maligne (hypertrophie, disparition de

la structure normale, homogénéisation, fibrose disséquante), un grand polymorphisme des lésions élémentaires.

c) Classification histologique (9) :

Après la classification de JACKSON et PARKER, qui individualisait trois types histologiques, celle de LUKES, qui en comptait six, quatre types lésionnels furent proposés au Symposium de Paris-Rye :

- . le type 1 (à prédominance lymphocytaire) réunit les formes avec lymphocytes et histiocytes prépondérants ;
- . le type 2 est défini par une caractéristique architecturale : la sclérose nodulaire découpant le ganglion en nodules granulomateux de taille variable ;
- . le type 3 correspond au granulome typique (forme mixte) ;
- . le type 4 regroupe les formes fibreuses diffuses et les formes réticulaires où dominant les cellules malignes. Dans ces formes, la pauvreté de la réaction inflammatoire fait parler de déplétion lymphocytaire.

Cette classification présente une double corrélation :

- avec les formes cliniques, d'une part : les types 1 se rencontrent plus souvent dans les formes localisées (stade I), les types 2 dans les formes cervico-médiastinales, les types 4 dans les formes à la fois sus et sous-diaphragmatiques. Les types 3 et 4 ont une plus grande tendance à la dissémination par voie hémato-gène.
- avec la survie, d'autre part, qui varie dans de larges proportions selon les Centres, les périodes de traitement, et surtout selon l'importance des effectifs considérés.

Citons, aux deux extrêmes, les taux de survie à cinq ans rapportés par WITKOWSKI et SLOMSKA (74) :

- . type 1 → 44 %
- . type 2 → 36 %
- . type 3 → 6 %
- . type 4 → 0

et ceux présentés par KAPLAN en 1976 à la Conférence de l'Américan Association for Cancer Research à Toronto :

- . type 1 → 95 %
- . type 2 → 84 %
- . type 3 → 66 %
- . type 4 → 22 %

d) Relations entre types histologiques et autres facteurs de pronostic :

De nombreux auteurs, tels WITKOWSKI et SLOMSKA, ont démontré qu'il existe une corrélation entre les différents types histologiques et les autres facteurs de pronostic. (74)

En effet, alors que les types 1 se rencontrent aussi souvent dans les deux sexes, les types 2 sont plus fréquents chez la femme, les types 3 et 4 légèrement plus nombreux chez l'homme.

Dans la troisième décade de la vie, les types 1 et 2 sont plus habituellement rencontrés, alors que chez les patients plus âgés, la proportion de types 3 et 4 est plus élevée.

Enfin, comme nous l'avons déjà noté, les types 1 et 2 sont plus fréquents dans les formes localisées (stades I et II), les types 3 et 4 dans les formes diffuses (stades III et IV).

De la même manière, la présence plus fréquente de signes généraux dans les types 3 et 4 contribue à aggraver le pronostic de ces formes histologiques.

Parmi nos 75 malades, nous observons :

- . type 1 = 11
- . type 2 = 21
- . type 3 = 31
- . type 4 = 10
- . inclassables = 2.

Ainsi notre série, qui ne porte cependant que sur des malades initialement classés I, II ou III lymphographique, comporte-t-elle un nombre relativement élevé de types 3 et 4.

La répartition, selon les différents facteurs de pronostic, a été la suivante (sur 73 malades, après élimination des deux types inclassables) :

- Stades :

<i>Types</i> <i>Stades</i>	(1)	(2)	(3)	(4)	
I	1	1	2	1	total = 5
II	5	12	16	4	total = 37
III 1.	5	8	13	5	total = 31

tableau n° 18 : Répartition des malades selon le type histologique et le stade.

- Signes généraux :

<i>Types</i> <i>S.G.</i>	(1)	(2)	(3)	(4)	
A	10	14	22	3	total = 49
B	1	7	9	7	total = 24

tableau n° 19 : Répartition des malades selon le type histologique et les signes généraux.

Le test de X^2 est significatif à 0,05 mais discutable car les effectifs sont faibles.

- Sexe :

<i>Types</i> <i>Sexes</i>	①	②	③	④	
Hommes	9	7	15	4	total = 35
Femmes	2	14	16	6	total = 38

tableau n° 20 : Répartition des malades selon le type histologique et le sexe.

Le test de X^2 ne montre pas de différence significative.

- Age :

<i>Types</i> <i>Age</i>	①	②	③	④	
< 15 ans		1	1	2	total = 4
15-30 ans	2	10	15	5	total = 32
30-50 ans	6	9	12	2	total = 29
> 50 ans	3	1	3	1	total = 8

tableau n° 21 : Répartition des malades selon le type histologique et l'âge.

Cependant, la constatation de telles corrélations entre les types histologiques et les autres facteurs de pronostic ne suffit pas à expliquer les meilleurs taux de survie observés dans les types 1 et 2. En effet, ces taux établis après ajustement en fonction des autres facteurs de pronostic restent significativement plus favorables aux types 1 et 2.

e) Taux de survie en fonction des types histologiques :

Nous n'avons pu, pour déterminer ces taux, utiliser la méthode actuarielle car la faible importance de nos effectifs ne l'autorisait pas.

Nous avons donc recherché, comme méthode de comparaison, les taux de survie à trois ans calculés par la méthode directe. Nous avons observé

une survie de :

- . 82 % dans les types 1,
- . 95 % dans les types 2,
- . 87 % dans les types 3,
- . 90 % dans les types 4.

Ces résultats, assez inattendus, doivent être interprétés en fonction du faible recul dont on dispose et des petits effectifs représentés notamment par les types 1 et 4. De plus, nous rappelons que notre travail ne porte que sur des formes localisées de la maladie de Hodgkin.

f) Première rémission en fonction des types histologiques :

Dans notre série, les taux de malades en première rémission, trois ans après le traitement initial, calculés par la méthode directe, ont été de :

- . 70 % dans les types 1,
- . 63 % dans les types 2,
- . 60 % dans les types 3,
- . 60 % dans les types 4.

KAPLAN, dans la série sus-citée, obtenait (25) :

- . 78 % de survie sans rechute à cinq ans dans les types 1,
- . 62 % dans les types 2,
- . 54 % dans les types 3,

alors que ce taux n'était que de 26 % à deux ans dans les types 4.

Ainsi, les types histologiques, très étudiés à l'heure actuelle, doivent-ils être considérés comme des éléments fondamentaux du pronostic.

- L E T R A I T E M E N T I N I T I A L

E T S E S E C H E C S -

A. LES MODALITES THERAPEUTIQUES :

=====

Les premiers résultats thérapeutiques obtenus dans la maladie de Hodgkin par l'irradiation d'abord, puis par les traitements chimiques, ont révolutionné l'évolution et le pronostic de cette affection jadis fatale. De nombreux protocoles de traitement ont été proposés. Mais les essais de systématisation se heurtent au grand polymorphisme clinique et étiologique de la maladie.

A la lumière de tous les travaux effectués sur la L.G.M., il apparaît que radiothérapie et chimiothérapie se complètent au sein de protocoles de traitement qui, pour être efficaces, doivent être conduits par une équipe travaillant en parfaite collaboration.

Après un bref rappel des techniques, nous nous intéresserons plus particulièrement aux protocoles utilisés au Centre Léon Bérard et dans le service du Professeur REVOL, pendant les différentes périodes qui concernent notre travail, et à leurs résultats.

1. LA RADIOTHERAPIE :

Depuis les premières indications de radiothérapie proposées par SENN en 1903, et confirmées par les résultats de GILBERT en 1925 et 1934, l'utilisation des radiations ionisantes dans le traitement de la maladie de Hodgkin n'a fait que s'étendre. En 1954, KAPLAN préconisait l'utilisation des hautes énergies.

En 1965, V. PETERS et EASSON démontraient au Congrès de Paris la nécessité des doses fortes et d'une chronologie bien établie.

- La nécessité d'une irradiation prophylactique

longtemps débattue, est admise par tous. Son but est de stériliser d'éventuels foyers microscopiques et donc d'empêcher l'extension de la maladie à partir de ces localisations non décelables cliniquement.

De très nombreuses séries ont été publiées comparant les résultats de l'irradiation des territoires envahis uniquement, par rapport à ceux obtenus en associant au traitement des zones initialement envahies une irradiation prophylactique des territoires ganglionnaires sains voisins.

Tous ces travaux aboutissent à des conclusions identiques, quel que soit le type de technique utilisé : pour des doses efficaces, et à la condition qu'elles soient administrées dans le temps optimal, l'irradiation prophylactique a peu d'incidence sur la survie. Par contre elle permet des rémissions beaucoup plus fréquentes, beaucoup plus prolongées, et de meilleure qualité.

Nous citerons, pour mémoire, quelques chiffres :

- . GLATSTEIN, étudiant 97 stades I_A et II_A traités entre 1962 et 1967, obtient une survie à dix ans à peu près identique (environ 65 %) après une irradiation locale ou après une irradiation élargie. Par contre le taux de malades en première rémission est inférieur à 50 % après irradiation limitée, alors qu'il est de 60 % lorsque l'irradiation était élargie.

D'après cet auteur les différences sont plus nettes lorsque les malades présentent initialement des signes généraux.

Dans une seconde étude portant sur 62 malades I_A et II_A traités soit par irradiation limitée aux territoires envahis, soit par irradiation ganglionnaire totale, entre 1967 et 1970, ce même auteur montre des taux de survie identiques de l'ordre de 90 % à sept ans, et des taux de première rémission respectivement de 90 et de moins de 40 % à huit ans (20a).

- . KAPLAN et ROSENBERG ont rapporté au Congrès de Stanford en 1972 une étude comparant de nombreux protocoles. Dans leurs conclusions ils établissent que, pour les stades I_A et II_A, l'irradiation ganglionnaire totale (comparée à l'irradiation des seuls territoires envahis) diminue le nombre de rechutes et donc améliore de façon très significative le taux des malades en première rémission, alors qu'elle ne modifie pas significativement la survie.

Pour les stades I_B et II_B, par contre, les taux de survie et de première rémission sont améliorés de façon très significative.

Nos conclusions sont les mêmes. En effet, si nous comparons la survie des malades irradiés avec prophylaxie (207 cas) à celle des malades qui n'avaient reçu qu'une irradiation des territoires envahis (104 cas), nous n'obtenons pas non plus de différence significative :

- 76 % de survie à cinq ans pour les malades ayant bénéficié d'une irradiation prophylactique (64 % à huit ans) ;
- 72 % de survie à cinq ans pour les malades qui n'ont été irradiés qu'au niveau des territoires pathologiques (56 % à huit ans).

(courbe donnée en annexe 3, fig.17 p. 98).

Par contre le taux des échecs du traitement initial (rechutes ou absence de rémission complète après le premier traitement) est passé de 63 % avec l'irradiation locale à 47 % avec l'irradiation étendue. Pour ce qui concerne le taux des seules rechutes ganglionnaires, ce taux est passé de 38 % à 26 %. Il faut cependant noter que, outre la technique d'irradiation, d'autres modifications du traitement étaient intervenues notamment en ce qui concerne la chimiothérapie comme nous le verrons ultérieurement.

- Les champs irradiés varient selon les Centres :

- a) Champ en mantelet, tel que le préconise KAPLAN pour les territoires

sus-diaphragmatiques, qui peut s'accompagner :

- soit d'un grand champ sous-diaphragmatique en Y renversé (avec ou sans prolongements pour les pédicules spléniques et hépatiques, et les territoires inguinaux). Dans le protocole de l'irradiation ganglionnaire totale ("Total Nodal Irradiation") des doses plus faibles sont délivrées sur un champ splénique.
- soit d'un champ correspondant aux territoires para-aortiques avec ou sans prolongements pour les pédicules hépatiques et spléniques et la rate ("Extended Fields").

b) Champs multiples juxtaposés.

- Energies utilisées :

L'utilisation des hautes énergies est actuellement admise par tous les auteurs : photons du Cobalt⁶⁰ ou des accélérateurs d'électrons.

Au Centre Léon Bérard, on peut individualiser trois grandes périodes de traitement radiothérapique :

- entre 1957 et 1961 inclus, c'est l'époque de la radiothérapie conventionnelle ne s'adressant qu'aux champs envahis. Les doses sont très variables d'un sujet à l'autre en fonction de la topographie et du volume des adénopathies, ainsi que de l'âge, de l'état général et de la tolérance du sujet ;
- entre 1962 et 1966 inclus, après une période de transition, la cobaltothérapie devient l'unique source d'énergie utilisée. L'irradiation intéresse progressivement des champs plus nombreux jusqu'à prendre en compte tous les territoires sus-diaphragmatiques et le territoire épigastrique lorsque la lymphographie s'est révélée pathologique ou suspecte ;
- depuis 1967, la cobaltothérapie sus-diaphragmatique à hautes doses s'accompagne d'une lymphographie radioactive assurant une irradiation prophylactique à l'étage sous-diaphragmatique.

Les champs utilisés sont les suivants (41) :

- 7 champs pour l'étage sus-diaphragmatique :
 - 1 champ cervical unique antérieur étendu des mastoïdes au bord supérieur du manubrium sternal avec cache laryngé,
 - 2 champs axillaires antérieurs recevant 2/3 de la dose à administrer aux territoires axillaires,
 - 2 champs axillaires postérieurs recevant 1/3 de la dose axillaire,
 - 1 champ médiastinal antérieur descendant jusqu'à l'appendice xyphoïde, comportant deux prolongements hilaires (2/3 de la dose),
 - 1 champ médiastinal postérieur symétrique (1/3 de la dose).
- 6 champs pour l'étage sous-diaphragmatique :
 - 1 champ épigastrique antérieur étendu de l'appendice xyphoïde à l'ombilic (2/3 de la dose),
 - 1 champ postérieur symétrique (1/3 de la dose),
 - 2 champs iliaques antérieurs (2/3 de la dose) allant de l'ombilic aux régions inguinales,
 - 2 champs iliaques postérieurs (1/3 de la dose).

Le centrage est "iso-centrique" pour éviter les recoupements. Il est situé :

- au milieu du champ médiastinal pour l'étage sus-diaphragmatique,
- sur l'ombilic pour l'étage sous-diaphragmatique.

L'irradiation sus-diaphragmatique est suivie d'une irradiation sous phrénique, dans un deuxième temps, lorsque la lymphographie est suspecte ou pathologique.

Depuis la lymphographie radioactive, l'irradiation sous-diaphragmatique est limitée aux territoires envahis (c'est à dire aux ganglions lombo-aortiques le plus souvent) et est faite, en général, en même temps que le traitement de l'étage sus-diaphragmatique.

Nos protocoles de traitement ne comportent pas d'irradiation complémentaire de principe sur des champs spléniques.

- Le problème de la dose

à administrer n'est plus contesté : 4000 à 4500 rads sont nécessaires et suffisants pour obtenir l'éradication de tout tissu hodgkinien. Ces doses sont aussi malheureusement suffisantes pour obtenir une stérilisation définitive des ovaires, lors de l'irradiation iliaque chez la femme jeune. Ce fait incite de nombreux auteurs à la prudence vis à vis du champ en Y renversé systématique.

• Les doses utilisées à titre curatif au Centre Léon Bérard sur les différents champs sont de :

- 4000 rads sur le cou et les aisselles,
- 3500 rads sur la totalité du médiastin (+ 500 rads focalisés sur la zone pathologique)
- 3000 à 3500 rads sur le champ épigastrique,
- 3000 à 3500 rads sur les champs iliaques et pelviens.

L'utilisation de doses réduites à l'étage sous-phrénique est compatible avec un bon résultat local car la lymphographie radioactive, systématique au Centre Léon Bérard, apporte à ces territoires un complément d'irradiation non négligeable.

A l'étage sus-diaphragmatique, un surdosage de 500 à 1000 rads sur un champ focalisé peut être indiqué lorsqu'il persiste une adénopathie résiduelle.

Pour le médiastin, une dose de 3500 rads seulement (+ complément de 500 rads focalisés), administrée dans un temps plus long (cinq semaines) permet de diminuer sensiblement le nombre de péricardites post-radiothérapiques.

• Les doses utilisées à titre prophylactique sont les doses curatives diminuées de 500 rads sur chacun des champs sus-cités.

- La durée

totale du traitement joue en effet un rôle important. La dose idéale de 1000 r./semaine (42), utilisable pour le traitement du cou et des aisselles, doit, à notre avis, être nuancée pour le traitement non seulement du territoire médiastinal, mais aussi des territoires abdominaux où un étalement plus long diminue les phénomènes d'intolérance et les complications.

- . Les complications dépendent en effet de la dose totale administrée et de son étalement, mais également du fractionnement.

LE BOURGEOIS et BOUHNICK ont montré, par exemple, que pour une dose totale de 4000 r. et une durée de quatre semaines, l'effet nocif des radiations au niveau des tissus sains pour un fractionnement de 3 x 330r. est beaucoup plus important que celui observé pour un fractionnement de 5 x 200 r. (33), rythme qui est adopté dans notre protocole.

JOHNSON, lui, est partisan de l'irradiation médiastinale en split course avec interruption du traitement à 2000 rads pendant deux à deux semaines et demi. Il obtient ainsi moins de complications locales pour une efficacité identique (22, 23).

En conclusion, l'irradiation à fortes doses, sur des champs étendus, a permis de voir baisser considérablement le taux des rechutes in situ, ainsi que celui des rechutes en territoire avoisinant les localisations initiales. L'obtention de taux de première rémission beaucoup plus élevés grâce à l'irradiation prophylactique devrait retentir sur la survie à de très longs délais en supprimant une partie des décès dus aux traitements itératifs lors des rechutes successives.

2. LA CHIMIOThERAPIE :

Depuis les premiers succès obtenus par GOODMAN, en 1946, avec les moutardes azotées, dont le chef de file est la CHLORMETINE (Caryolysine), jusqu'aux protocoles de polychimiothérapie tels le MOPP proposé par DEVITA et CARBONE, en 1964, qui reste le plus utilisé, une multitude de produits efficaces sur la maladie de Hodgkin ont vu le jour.

Sont surtout utilisés actuellement (50) :

- Les Alkylants représentés par la CHLORMETINE (Caryolysine), le CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan), et, accessoirement, le CHLORAMBUCIL (Chloraminophène) et la MANNOMUSTINE (Dégranol). On peut associer à cette classe le CCNU (Bélustine) ou le DTIC (Déticène) dont les mécanismes d'action sont identiques.
- Les extraits de la Pervenche : VINBLASTINE (Velbé) et VINCRISTINE (Onconvin).
- La PROCARBAZINE (Natulan).
- Les antibiotiques : DOXORUBICINE (Adriblastine), DAUNORUBICINE (Cérubidine), BLEOMYCINE (Bléomycine RB).
- Le TENIPOSIDE (Véhem).

La monochimiothérapie fut longtemps la seule employée. Elle permet encore actuellement des traitements d'entretien administrés de façon continue.

La polychimiothérapie a pour but d'augmenter l'efficacité thérapeutique en associant deux ou trois médicaments dont le principe d'action est différent. Remarquablement efficace, elle présente l'inconvénient d'être responsable d'un plus grand nombre de complications (en particu-

lier aplasie médullaire et stérilité masculine notamment avec les Alkylants) et doit donc n'être utilisée que de façon discontinue.

Dans le groupe de malades que nous étudions, plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été successivement utilisés :

- entre 1957 et 1962 : les malades ont reçu, immédiatement avant la radiothérapie ou quelques semaines après celle-ci, un traitement par la CHLORMETINE (Caryolysine), tel que le préconisaient CRAVER et JUSTIN BESANCON (13, 24) : 1/10^e de mg par kilogramme en cinq injections (1/5^e de la dose, cinq jours de suite). La dose moyenne, pour un adulte, était de 25 à 30 mg.
- après 1962, la monochimiothérapie se diversifie : la drogue la plus utilisée est d'abord la VINBLASTINE (Velbé) : 10 mg une fois par semaine, par quinzaine ou par mois, selon le type d'indication, pendant douze à vingt-quatre mois. Quelques malades reçoivent du CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan) : 400 mg à 1 g une fois par mois, ou de la PROCARBAZINE (Natulan) 2 à 3 comprimés par jour ; exceptionnellement c'est le CHLO-RAMBUCIL (Chloraminophène) qui est utilisé.
- par la suite, apparaissent les polychimiothérapies : les premières, rarement indiquées dans ces formes localisées, associent PROCARBAZINE (Natulan) ou VINCRISTINE (Oncovin) et CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan). Enfin, les derniers malades entrant dans notre série ont bénéficié d'une chimiothérapie de type MPP associant :
 - . du premier au huitième jour deux médicaments majeurs : CHLORMETINE (Caryolysine : 5 mg/m²) ou CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan) et VINCRISTINE (Oncovin : 1 mg 5/m²) ou VINBLASTINE (Velbé : 10 mg) administrés par perfusions.
 - . du premier au quinzième jour, la prise orale de PROCARBAZINE (Natulan : 2 à 3 comprimés)
 - . du premier au quinzième jour, la prise orale ou parentérale de 1 à 2 mg/kg de PREDNISONE à la première et à la quatrième cure.

Ce traitement, qui s'étend sur quinze jours, est suivi de quinze jours de repos, et répété une fois par mois pendant six mois, avec cures de consolidation pendant un an ou plus (une cure tous les deux puis trois mois).

Trop peu de malades de notre série ont bénéficié de la polychimiothérapie pour que nous puissions en considérer les résultats.

Au total, 200 de nos malades ont été traités simultanément par radiothérapie et chimiothérapie. Nous avons calculé en méthode directe la survie des deux groupes de malades : traités par radiothérapie seule ou traités par radiothérapie et chimiothérapie (tous protocoles réunis). Nous obtenons les résultats suivants (tableau n° 22) :

- à trois ans : 86 % des malades traités par radiothérapie seule sont en vie, 83 % des malades traités par l'association survivent ;
- à cinq ans, les taux sont respectivement de 78 % et 72 % ;
- à dix ans, 63 % et 52 % ;
- à quinze ans, la survie est de 50 % dans les deux groupes.

Les tests pratiqués ne montrent de différence significative pour aucun des délais observés.

RECU L	EFFECTIFS		VIVANTS		DECEDES		SURVIE	
	radioth. seule	radioth. +chimio.	radioth. seule	radioth. +chimio.	radioth. seule	radioth. +chimio.	radioth. seule	radioth. +chimio.
1 an	142	199	132	187	10	12	93 %	94 %
3 ans	139	197	119	163	20	34	86 %	83 %
5 ans	109	183	85	131	24	52	78 %	72 %
10 ans	43	121	27	63	16	58	63 %	52 %
15 ans	16	40	8	20	8	20	50 %	50 %

tableau n° 22 : Taux de survie en fonction du traitement initial : radiothérapie seule ou association radiothérapie-chimiothérapie (méthode directe).

Nous ne sommes pas étonnés de ne pas rencontrer de différence significative entre la survie des malades ayant eu une chimiothérapie associée et celle des malades ayant eu une irradiation seule. En effet, les indications de chacun de ces deux types de traitement, au sein de notre groupe, ne sont pas du tout le fait du hasard. La plupart des indications de chimiothérapie associée ont été posées pour des malades présentant le plus souvent des signes généraux d'emblée, alors que les indications de radiothérapie seule ont été plus nombreuses lorsque l'état initial des malades n'était pas alarmant. Ces indications, en fonction des signes généraux, sont données dans le tableau suivant :

	Nombre de malades	Radiothérapie	Radiothérapie + chimiothérapie
A	210	100 (48 %)	110 (52 %)
B	133	43 (32 %)	90 (68 %)

tableau n° 23 : Fréquence des indications de radiothérapie seule ou de radiothérapie + chimiothérapie en fonction des signes généraux.

Le X^2 est significatif à 1 %..

Ainsi un plus grand nombre de malades, ayant un mauvais pronostic initial ont été traités par l'association. Malgré cela, nous avons déjà vu que les taux de survie obtenus par radiothérapie + chimiothérapie sont identiques à long terme à ceux obtenus par l'irradiation seule. Il semble donc logique de conclure à l'efficacité de l'association dans les formes avec signes généraux.

De nombreux travaux ont cherché à déterminer la place respective de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Ne pouvant tous les citer, nous rappellerons les résultats obtenus par TUBIANA et MATHE portant sur 69 stades I et II, entrant dans l'essai de l'OERTC, traités à Villejuif entre 1964 et 1974.

Ces auteurs obtiennent des taux de survie et des taux de première rémission significativement meilleurs lorsque à l'irradiation en mantelet s'est associée une injection hebdomadaire de vincaléucoblastine pendant deux ans (69). A l'opposé, WIERNIK, étudiant des malades aux stades I et II, observe une survie plus longue dans le groupe traité par radiothérapie seule, et des durées de rémissions complètes plus prolongées dans le groupe traité par l'association radio-chimiothérapie (73).

Enfin, les résultats portant sur l'ensemble des malades entrant dans l'essai de l'OERTC (255 stades I et II) montrent des taux de survie identiques pour le groupe traité par radiothérapie seule et celui traité par irradiation et monochimiothérapie ; et des taux de première rémission plus favorables dans le groupe traité par l'association (39).

Les travaux étudiant les polychimiothérapies actuelles ne portent que sur de petits nombres de malades.

Cependant, BRACE et coll. ont démontré l'efficacité de l'association de la radiothérapie (mantelet) et du MOPP dans les formes I et II (6). Ces auteurs observent également la supériorité de la séquence radiothérapie-MOPP, sur la séquence MOPP-radiothérapie qui, dans leur série, s'est accompagnée d'un plus grand pourcentage de rechutes. C'est également la conclusion des travaux de KUN et coll. (27).

3. LA CHIRURGIE :

La chirurgie, en tant que traitement initial, a peu de place dans les formes localisées de la maladie de Hodgkin.

- Les tentatives d'exérèse ganglionnaire, qui furent tentées dans les formes cervicales localisées, se virent délaissées au profit de la radiothérapie. Un certain nombre de nos tous premiers malades subirent de telles exérèses qui furent toujours suivies d'une radiothérapie systématique de sécurité.
- La splénectomie d'emblée est considérée par certains auteurs comme faisant partie du traitement initial : elle permet, en cas d'envahissement de la rate, d'obtenir une réduction du volume tumoral parfois plus radicale que l'irradiation ne le permet (20b, 5). Mais il est bien évident que, dans ces cas, on n'a plus affaire à une affection localisée.

Ce sont aussi les conclusions de L. REVOL, J.J. VIALA et coll. qui accordent un rôle thérapeutique à la splénectomie dans les formes III et IV (51). Tandis que PANETTIÈRE et coll., n'observant aucune différence significative sur la survie ou la longueur de la rémission lorsque les malades sont splénectomisés ou non, ne considèrent pas ce geste comme un procédé thérapeutique en soi (40).

Ainsi, la chirurgie n'intervient-elle dans les formes localisées que dans un but diagnostique. Ses indications à visée thérapeutique s'élargissent considérablement lorsque l'on a affaire à des formes diffuses d'emblée, ou lors des rechutes viscérales (rate, estomac, intestin, poumon, compression médullaire ...).

- Une place à part doit être faite à l'intervention "pré-thérapeutique" de transposition ovarienne qui pourra autoriser, lorsque cela s'avère nécessaire, une irradiation importante des territoires pelviens chez la femme jeune (34), sans risque de stérilisation ovarienne.

Au Centre Léon Bérard, de telles indications n'ont jamais été proposées car la lymphographie radioactive, qui assure la prophylaxie à l'éta-ge sous-diaphragmatique, ne comporte pas de risque pour l'ovaire.

4. L'HORMONOTHERAPIE :

Elle est représentée par la corticothérapie. Celle-ci entre dans le protocole de nombreuses polychimiothérapies. Elle est alors administrée à fortes doses et de manière intermittente au début des cures. Son action anti-mitotique est très discutable, et son rôle est, en fait, de faciliter l'action des autres produits et leur tolérance. La corticothérapie est cependant capable à elle-seule d'induire des rémissions. Mais ces rémissions sont de courte durée.

Enfin la corticothérapie est souvent utilisée à petites doses pendant la durée du traitement radiothérapique afin d'en améliorer la tolérance. Au total elle est souvent employée dans la période initiale du traitement, même dans les formes localisées. Il faut cependant signaler, qu'en dehors de ses complications propres, la corticothérapie contribue à réduire les capacités immunitaires du malade et intervient avec d'autres facteurs pour augmenter le risque infectieux (10). Il nous paraît donc prudent de la réserver, dans la mesure du possible, au traitement de certaines complications secondaires où elle s'avère indispensable (30).

5. L'IMMUNOTHERAPIE :

Il n'a pas encore été mis au point de traitement immunothérapie qui fasse l'unanimité des auteurs dans la maladie de Hodgkin. Pourtant le malade hodgkinien devrait être un bon candidat à l'immunothérapie. Ses défenses immunitaires testées par l'hypersensibilité retardée à la tuberculine, les tests au DNCB, les tests de transformation lymphoblastique, sont diminuées. De plus, la maladie est très proche du lymphome de la souris SJL/J dans lequel MURPHY a montré l'efficacité d'une immunothérapie spécifique (36).

Quelques malades de notre série ont été vaccinés selon la technique de LATARGET et ENNUYER (32). Cette technique originale visait à compléter l'éradication des cellules malignes en utilisant les phénomènes d'interférence virale isologue. Elle admettait donc le rôle d'un éventuel virus oncogène. Des extraits de tissus tumoraux étaient prélevés chirur-

giquement, puis stérilisés par irradiation UV. et réadministrés au même malade dans le but de protéger ses propres cellules contre une réinfection ultérieure par le virus cancérigène.

Malgré les résultats encourageants publiés par les auteurs, cette méthode est restée sans lendemain.

Enfin certains auteurs semblent satisfaits des méthodes immunostimulantes non spécifiques, à base de BCG et plus récemment de lévamisol (SOLASKIL) qui agirait plus particulièrement sur les déficits d'ordre cellulaire.

B. LES ECHECS DU TRAITEMENT :

=====

A. CONSIDERATIONS GENERALES :

Après avoir décrit les modalités thérapeutiques et leurs résultats globaux, nous allons essayer de préciser les échecs de ces traitements.

1. Taux d'échecs :

- Nombre total d'échecs :

Dans 188 cas sur 343 (55 %), le traitement initial a été suivi à plus ou moins long terme d'une évolution secondaire (50 %) ou d'une poursuite de l'évolution (5 %).

Dans la littérature, nous retrouvons des taux d'échec et des taux de rechutes variables selon les périodes de traitement. Citons, par exemple :

. Les travaux de P. RUBIN et coll. :

- a) dans une première série de 83 malades classés cliniquement en stades I et II, et traités par radiothérapie en mantelet entre 1959 et 1969, le taux de rechute est de 63 % (54) ;
- b) dans une deuxième série de 50 malades classés I et II (sans lymphographie), traités par irradiation ganglionnaire totale entre 1967 et 1972, les auteurs amélioraient leurs résultats, avec 28 % de récurrence, avec notamment une diminution très importante du taux des rechutes sous-diaphragmatiques.

. et ceux de KAPLAN et WELLER et KAPLAN qui observent :

- a) 38 % de rechutes chez 145 malades aux stades I et II traités entre 1953 et 1967 (26) ;
- b) 35 % de rechutes chez 701 malades, tous stades confondus, traités entre 1961 et 1973 (27 % dans les stades I et II) (71).

- Echecs en territoire irradié :

Dans notre statistique, 65 malades ont présenté, après une rémission plus ou moins longue, une récurrence ganglionnaire,

- . au niveau d'un territoire irradié : 42 cas (dont 8 associés à l'atteinte de territoires lymphatiques situés à distance),
- . en bordure de champ : 20 cas (dont 4 associés à l'atteinte de territoires lymphatiques situés à distance),

- . simultanément au niveau d'un territoire irradié et en bordure de champ : 3 cas.

17 autres malades n'ont pas été améliorés par le traitement d'attaque et sont décédés rapidement sans avoir présenté de rémission.

Au total 82 malades n'ont pas été contrôlés in situ par le traitement initial (soit 24 % de l'ensemble des malades, 44 % des malades ayant rechuté).

Sur ces 82 malades :

- 72 (21 % de l'ensemble des malades) avaient reçu une irradiation à visée radicale : c'est à dire des doses supérieures ou égales à 3000 rads. Pour 43 d'entre eux, l'irradiation des territoires envahis s'était accompagnée d'un traitement prophylactique des aires ganglionnaires voisines. Les 29 autres malades n'ont été irradiés qu'au niveau des aires primitivement atteintes.
- 10 malades (3 % de l'ensemble des malades, 5 % des échecs du traitement) ont reçu une dose totale inférieure à 3000 rads.

Parmi ces 82 malades, le type de rayonnement utilisé avait été :

- . la radiothérapie conventionnelle : 17 malades (soit 33 % de l'ensemble des malades irradiés par cette technique),
- . la radiothérapie conventionnelle associée à la cobaltothérapie : 25 malades, (soit 24,5 % de l'ensemble des malades irradiés par l'association),
- . la cobaltothérapie : 40 malades (soit 21 % de l'ensemble des malades irradiés par cobaltothérapie).

Il est intéressant de noter que le pourcentage d'échec diminue au fur et à mesure que la technique s'est perfectionnée.

- Echecs en territoire non irradié :

106 malades ont présenté une rechute ganglionnaire ou extra-ganglionnaire située à distance des territoires irradiés (31 % de l'ensemble des malades, 56 % des échecs du traitement).

Chez 45 d'entre eux (42 %), il s'agissait d'une récurrence lymphatique sus-diaphragmatique (21 cas) ou sous-diaphragmatique (21 cas) ou les deux simultanément (3 cas). Parmi les 24 malades ayant récidivé dans un territoire sous-phrénique, 3 seulement avaient reçu au moment de leur traitement initial une irradiation épigastrique, la rechute survenant alors dans les groupes ganglionnaires situés à distance.

Pour les 61 autres malades, la localisation secondaire est apparue en dehors des aires ganglionnaires (58 %).

Ces données sont résumées dans le tableau suivant :

	Total des échecs	EN TERRITOIRE IRRADIE			EN TERRITOIRE NON IRRADIE	
		Traitement radical		Traitement non radical	ganglion- naire	extra- ganglion- naire
		avec prophylaxie	sans prophylaxie			
Nombre	188	43	29	10	45	61
Taux sur l'ensemble des mala- des	55 %	12,5 %	8,5 %	3 %	13 %	18 %
		21%		24 %	31 %	

tableau n° 24 : Taux d'échecs observés sur l'ensemble des malades.

Ces taux relativement élevés s'expliquent en partie par trois types de facteurs :

- les moyens d'irradiation utilisés à l'époque de nos observations les plus anciennes ;
- le fait que, contrairement à d'autres séries, nous n'avons pas éliminé les formes où aucune rémission complète n'a pu être obtenue par le traitement d'attaque, et dont, comme nous le verrons, le pronostic est extrêmement mauvais ;
- la répartition très défavorable, dans notre série, de certains facteurs de pronostic en particulier du type histologique, comme nous l'avons observé sur une population restreinte.

2. Différents types d'échec :

Nous avons, de façon un peu arbitraire, considéré trois types d'échec :

- l'absence de rémission complète après le traitement initial. Nous appelons rémission complète l'amendement de la totalité des signes radio cliniques (régression des adénopathies superficielles et profondes, amélioration de l'état général, reprise du poids, apyrexie) et des signes biologiques d'évolutivité.

Nous ne considérons pas la persistance d'adénopathies dans les premiers mois qui ont suivi le traitement d'attaque comme une absence de rémission complète. En effet, chez tous nos malades ayant présenté de telles adénopathies résiduelles, il ne s'agissait pas d'une persistance de l'évolution : chez les uns, des ponctions et des biopsies pratiquées sur ces ganglions séquellaires, n'ont pas montré de tissu hodgkinien ; chez les autres, la disparition de ces ganglions a été obtenue par un appoint radiothérapique ou une exérèse chirurgicale. Ces cas correspondent à des nodules cicatriciels résiduels ou à des fontes lentes différées de très grosses adénopathies initiales.

- la survenue, après une rémission plus ou moins prolongée, d'une récidive en territoire ganglionnaire, que ce territoire ait ou non été irradié lors du traitement initial.

- l'apparition, à plus ou moins long terme, d'une rechute extra-ganglionnaire, quel que soit l'organe concerné. Nous incluons donc les localisations spléniques parmi ces rechutes extra-ganglionnaires.

Une classification des types d'échec telle que nous l'avons faite, reste sujette à caution. En effet, elle ne met pas en évidence le mode de dissémination de la maladie. Celui-ci peut être :

- La voie lymphatique, dont témoignent les rechutes ganglionnaires. L'extension par cette voie se fait en tache d'huile à partir du foyer initial (53), pouvant "sauter" le médiastin. Cette dernière éventualité se rencontre surtout dans les formes cervicales supérieures, ou dans les formes sous-diaphragmatiques, comme l'explique la physiologie du canal thoracique.

La survenue de localisations extra-ganglionnaires peut être le résultat de plusieurs types de diffusion de la L.G.M. : deux hypothèses sont le plus souvent évoquées : la dissémination par voie hémotogène et l'extension par contiguité.

- La dissémination par voie hémotogène : se fait à partir d'un foyer non décelé ou non stérilisé par le traitement initial. La réalité de ce mode d'extension a été mise en évidence par la découverte de cellules tumorales après leucoconcentration du sang périphérique (7) ou celle d'embols hodgkiniens vasculaires sur les pièces opératoires après exérèse chirurgicale des ganglions pathologiques (48).
- L'extension par contiguité se fait à partir d'une adénopathie. Ce mode d'extension est impliqué, par exemple,
 - dans les atteintes sternales après localisation médiastinale antérieure,
 - les atteintes vertébrales après atteinte médiastinale postérieure ou lombo-aortique,
 - les atteintes costales après adénopathie mammaire interne.

En dehors des atteintes osseuses, il peut également être en cause dans les localisations oesophagiennes, trachéales ...

Enfin d'autres modes de propagation, plus rares, peuvent être évoqués : le long des racines nerveuses, par l'intermédiaire des grandes cavités séreuses, transdiaphragmatique, etc... Une place à part doit être réservée à la voie lymphatique à contre courant qui serait responsable, en particulier de certaines localisations parenchymateuses pulmonaires à partir de ganglions hilaires.

Pour certaines localisations viscérales, la signification évolutive reste donc ambiguë : il peut s'agir d'une dissémination par voie hémotogène ou par contiguité. Le problème se pose, par exemple, pour les atteintes pleurales ou péricardiques lorsqu'il y a eu, au cours de l'évolution, une localisation intra-thoracique, pour les atteintes mammaires après adénopathie mammaire interne...

Le problème de la rate reste controversé. Considérée comme un organe lymphoïde par la classification de Paris-Rye, donc sous la dépendance d'une extension lymphatique, elle est cependant fréquemment pathologique en dehors de toute atteinte des ganglions de son pédicule.

Il semblerait donc que les localisations spléniques résultent souvent d'une dissémination hémotogène (64) ainsi que le considèrent en particulier J. BERNARD, L. REVOL.

3. Analyse des sujets ayant rechuté :

Nous nous proposons d'étudier, sur l'ensemble des malades ayant rechuté, les différents critères pronostiques.

Dans ce chapitre, nous n'étudierons pas les 17 malades n'ayant présenté aucune rémission après le traitement initial (parmi lesquels se trouvent la plus forte proportion probable de stades III et IV méconnus) ou ayant eu un traitement incomplet. Ces cas sont analysés ultérieurement.

- Stades :

Parmi les 28 malades classés stade I au moment du diagnostic, 11 ont rechuté (39 %) ; dans les stades II, 100 (57 %) sur 175 ont récidivé et, dans les stades III l., 60 (49 %) sur 123. Ces différences ne sont pas significatives.

- Signes généraux :

Sur 199 malades classés initialement A, 89 ont rechuté (42 %). Parmi les 127 classés B, le nombre des rechutes est de 82 (65 %). Le test de X^2 montre une différence très significative entre les deux groupes ($p = 0,001$).

- Sexe :

Le taux de rechutes est pratiquement identique dans les deux sexes (hommes : 55 % - femmes : 51 %).

- Age :

Contrairement à ce qui a été noté pour la survie globale, le taux de rechute n'est pas très différent selon l'âge, en effet :

- . 15 sur 30 malades âgés de moins de 15 ans ont rechuté (50 %),
- . 75 sur 149 malades âgés de 15 à 30 ans (50 %),
- . 56 sur 109 malades âgés de 30 à 50 ans (51 %),
- . 22 sur 38 malades âgés de plus de 50 ans (58 %).

Les différentes tranches d'âge étudiées sont donc exposées de façon pratiquement identique au risque de rechute.

- Présentation clinique :

Devant la multiplicité des localisations ganglionnaires initiales observées, il ne nous a pas été possible de déterminer le taux de rechute de chacune des présentations cliniques énoncées dans la première partie de notre travail. Nous avons donc considéré :

- . d'une part, l'ensemble des malades présentant une atteinte du médiastin antéro-supérieur, quelles que soient les autres localisations ganglionnaires associées (cervicales, axillaires, hilaires....),
- . d'autre part, l'ensemble des malades présentant une atteinte ganglionnaire cervicale haute, moyenne ou sus-claviculaire, associée ou non à d'autres adénopathies à l'exclusion des atteintes médiastinales.

Dans chacun de ces groupes, nous avons étudié l'influence de l'atteinte en territoire lymphographique associée : la présence ou l'absence de celle-ci n'a pas modifié les taux d'échecs observés.

Ces taux sont donnés dans le tableau suivant :

	Nombre total	Absence de rémission	Première rechute ganglionnaire		Première rechute extra-gan- glionnaire	Pas de rechute
			territoire irradié	territoire non irradié		
Formes médiastinales	202	11 (5 %)	51 (39 %)	27	37 (18 %)	76 (38 %)
Formes cervicales	112	4 (4 %)	13 (24 %)	14	20 (18 %)	61 (54 %)

tableau n° 25: Taux d'échec en fonction de la présentation clinique initiale.

Les taux de première rechute ganglionnaire sont donc plus élevés dans les formes médiastinales. Nous rappelons cependant que, pour ce qui concerne la survie, nous n'avons pas pu mettre en évidence de présentation clinique plus particulièrement défavorable.

- Types histologiques :

Les types histologiques conditionnent nettement le taux de rechute : celui-ci varie en effet de façon importante dans les quatre types. Dans notre série, il a été de :

- . 27 % dans le type 1 (P.L.)
- . 29 % dans le type 2 (S.N.)
- . 45 % dans le type 3 (C.M.)
- . 40 % dans le type 4 (D.L.)

Bien que nous n'ayons pu faire classer que 75 de nos observations, le pourcentage très important de types histologiques défavorables 3 et 4 (41 sur 75 malades) explique peut être le grand nombre de rechutes que nous relevons sur l'ensemble de notre série.

Les taux observés par SPITTLE, dans la série que nous avons déjà citée (61), étaient respectivement de 12 %, 25 %, 27 % et 47 %.

4. Valeur pronostique de la première rémission :

La majorité des rechutes surviennent très précocément après le traitement initial.

KAPLAN, étudiant 97 rechutes survenues après radiothérapie première chez 296 malades traités entre 1953 et 1967, montre que le risque de première rechute après cinq ans de rémission est très faible, probablement inférieur à 5 % (26). Cependant toutes les statistiques, y compris la nôtre, comportent des récives tardives.

SPITTLE et coll., dans le rapport présenté au Symposium de Stanford en mars 1972 (61), relate 48 % de première rechute dans l'année qui suit le traitement initial, 82 % dans les deux ans. Cet auteur met l'accent

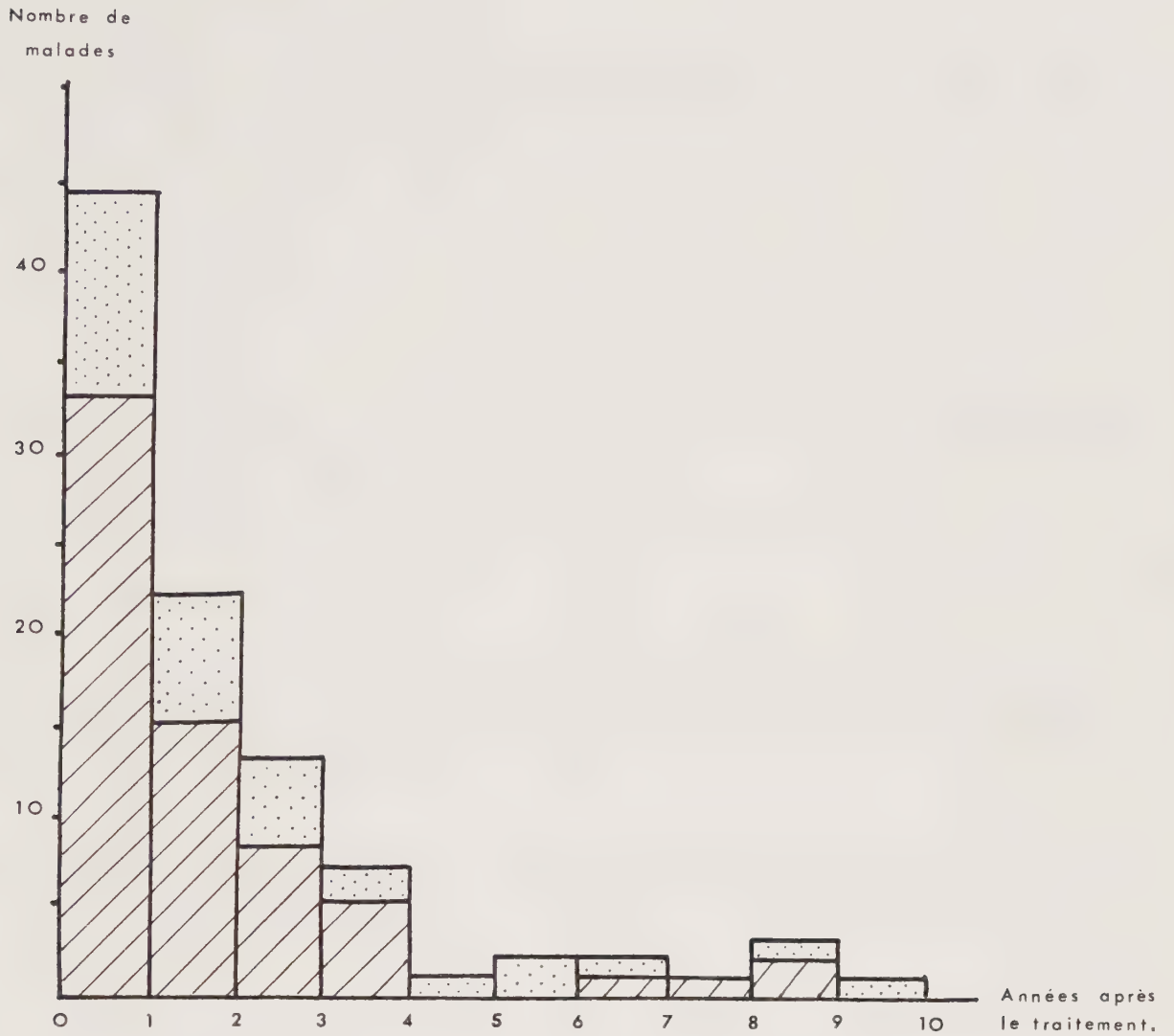


Figure 11 : *Histogramme des dates d'apparition de la première rechute (après le traitement initial)*
 (pour 160 malades pour lesquels on dispose d'un recul de 10 ans, et qui ont présenté une rémission complète après le traitement initial).



rechutes ganglionnaires



rechutes extra-ganglionnaires

sur l'uniformité de l'apparition des rechutes dans le temps chez un même malade : une récurrence précoce est suivie dans 2/3 des cas d'une seconde récurrence très rapide : tandis que des rechutes plus espacées succèdent aux premières rechutes tardives.

Cependant SPITTLE, constatant des taux de décès et des pourcentages de survie en n.ième rémission peu différents selon la date de survenue de la première rechute, n'accorde pas à la durée de la première rémission une grande valeur pronostique.

Nos résultats sont sensiblement différents.

En effet, qu'elle soit viscérale ou ganglionnaire, la première rechute est survenue :

- chez 74 malades sur 171 dans la première année après le traitement initial (43 %),
- chez 66 malades sur 171 entre la première et la troisième année (39 %).
Donc 82 % des rechutes ont eu lieu dans les trois premières années après le traitement d'attaque.
- chez 31 malades sur 171 au-delà de trois ans (18 %).

La date d'apparition des rechutes est donnée par l'histogramme (fig.11)

La courbe de survie actuarielle montre une pente très forte pour les malades dont la première rémission est inférieure à un an. Le plateau n'est obtenu qu'à la dixième année et s'établit à 16 %. Un décès en évolution survenu à la quatorzième année parmi les malades survivants, fait chuter ce taux à 10 %.

Les courbes de survie des malades dont la première rémission est supérieure à un an décroissent également rapidement, mais restent en plateau à la septième année. Le taux de survie des malades ayant rechuté entre un et trois ans, après le traitement initial, est de 38 % à sept ans.

Pour les malades dont la première rémission est supérieure à trois ans, le taux de survie à sept ans est de 54 % en plateau.

Ainsi, dans ces formes initialement localisées de la L.G.M., la durée de la première rémission conserve une valeur pronostique très évidente.

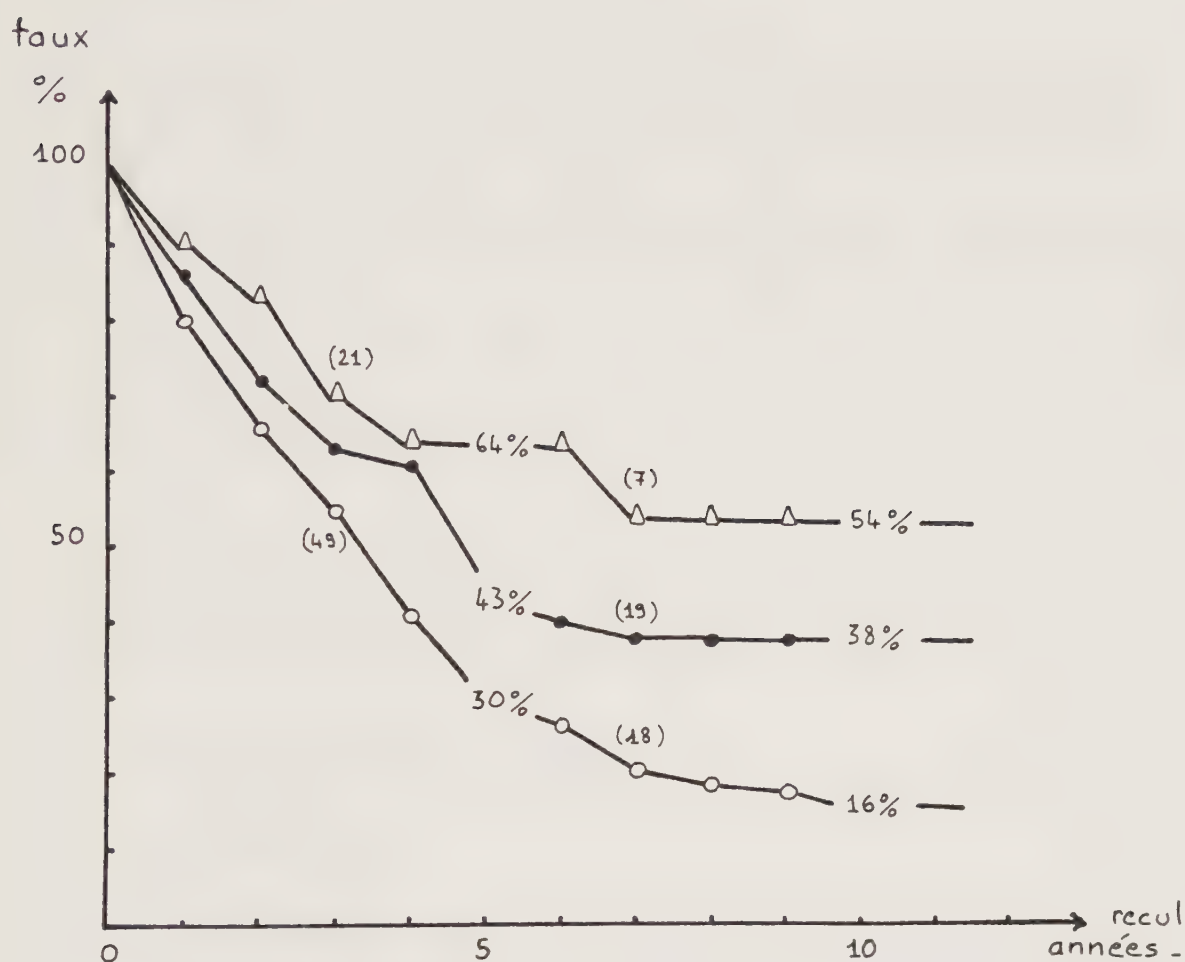


Figure 12 : Courbe actuarielle de survie après la première rechute en fonction de la durée de la première rémission

- : rémission inférieure à 1 an
- : de 1 à 3 ans
- △— : supérieure à 3 ans

B. ANALYSE DES ECHECS :

Sur 343 malades, 188 ont présenté une évolution de leur maladie après le traitement initial. Nous nous proposons d'étudier dans chacun des trois types d'échec que nous avons définis (absence de rémission complète, première rechute ganglionnaire, première rechute extra-ganglionnaire) :

- la population concernée : comment se sont répartis, au sein de cette population, les différents facteurs de pronostic ? Nous comparerons cette distribution avec celle observée chez les malades n'ayant présenté aucune rechute ;
- la rechute elle-même : date de survenue après le traitement initial, localisation ;
- l'évolution ultérieure et l'influence du traitement secondaire.

Dans notre série :

- . 17 malades n'ont présenté aucune rémission,
- . 110 ont récidivé dans un territoire ganglionnaire,
- . 61 ont récidivé au niveau extra-ganglionnaire.

1. Absence de rémission complète :

15 malades sur 343 n'ont présenté aucune rémission complète après le traitement initial.

Nous incluons également dans ce groupe 2 malades qui n'ont pu recevoir un traitement complet. Il s'agit de 2 hommes classés initialement III lymphographiques et présentant tous deux des signes généraux. L'un était âgé de 65 ans au moment du diagnostic : la chute brutale de l'état général et la survenue d'une température à 40° obligèrent d'interrompre la radiothérapie à une dose à 1400 r. en dix-neuf jours sur les territoires envahis ; l'autre, âgé de 27 ans, n'a reçu qu'une ébauche de traitement à l'étage sus-diaphragmatique (700 r. en huit jours), interrompu à la suite d'une perte de connaissance suivie d'un syndrome méningé.

- Etude de la population concernée :

	TOTAL	S T A D E S			S. G.		S E X E		A G E			
		I	II	III.	A	B	H	F	<15	15-30	30-50	>50
Malades sans rechute	143	14 (10%)	70 (49%)	59 (41%)	102 (71%)	41 (29%)	64 (45%)	79 (55%)	14 (10%)	70 (49%)	47 (33%)	12 (8%)
Malades sans rémission	17	-	9 (53%)	8 (47%)	11 (65%)	6 (35%)	12 (71%)	5 (29%)	-	7 (41%)	2 (12%)	8 (47%)

p =

n.s.

n.s.

n.s.

0,001

tableau n° 26 : Répartition des différents facteurs de pronostic dans le groupe de malades qui n'a pas présenté de rémission complète après le traitement initial, comparée à celle du groupe de malades qui n'a pas rechuté.

a) Stades et signes généraux :

Nous observons, par rapport au groupe de malades qui n'ont présenté aucune rechute, une fréquence un peu plus élevée de stades II et III lymphographique, ainsi que de malades avec signes généraux, sans que les différences de proportion soient significatives.

b) Age et sexe :

Des différences beaucoup plus importantes ont été observées dans les répartitions des âges et des sexes. En effet, 12 fois sur 17, il s'agissait d'un homme (71 %), alors que 5 femmes seulement (29 %) ont présenté ce type d'évolution (dont une survie prolongée malgré une évolution médiastinale sans rémission). Dans le groupe des malades qui n'ont pas récidivé, cette répartition était de 45 % d'hommes et 55 % de femmes.

Aucun de ces 17 malades n'était âgé de moins de 15 ans. Par contre, la proportion de sujets âgés de plus de 50 ans est importante (8/17, 47 %), alors qu'elle n'est que de 8 % dans le groupe des malades qui n'ont fait aucune rechute. Le test de X^2 , entre ces répartitions par tranche d'âge, est significatif à 0,001 (mais le nombre de malades est faible).

- Traitement initial :

8 malades avaient reçu une radiothérapie seule et 9 une chimiothérapie associée à l'irradiation.

10 de ces 17 malades n'avaient pas reçu de traitement prophylactique des territoires non envahis et avaient été irradiés en radiothérapie conventionnelle.

- Evolution ultérieure et survie :

Sur 16 malades, la moyenne de survie a été de huit mois. Cette moyenne a été peu influencée par la présence initiale de signes généraux (A = 7,2 mois, B = 8,3 mois), alors qu'elle l'a été de façon sensible par le stade (II = 9 mois, III l. = 4,6 mois) et le sexe (hommes = 8 mois, femmes = 4 mois).

Le calcul des taux de survie, par la méthode actuarielle, nous montre une chute extrêmement rapide dans la première année. En effet, le taux des malades survivants à un an après le traitement initial est de 29 % dans ces formes sans rémission. A trois ans, ce taux est de 6 %. Il correspond dans notre série à une malade présentant une survie prolongée (supérieure à cinq ans) malgré une évolution médiastinale pratiquement continue.

Nos conclusions rejoignent donc celles de tous les auteurs quant au pronostic très sombre de ces formes qui échappent totalement au traitement. Les facteurs responsables de l'absence de réponse aux thérapeutiques proposées restent inconnus.

Les polychimiothérapie actuelles sont certainement mieux adaptées à ce type de malades.

2. Première rechute ganglionnaire :

110 de nos malades ont présenté une rechute dans un territoire ganglionnaire superficiel ou profond dans un délai de 1 à 99 mois après le traitement initial (en moyenne : 19 mois).

- Etude de la population concernée :

	S T A D E S			S. G.		S E X E		A G E			
	I	II	III.	A	B	H	F	<15	15-30	30-50	>50
Malades sans rechute	14 (10%)	70 (49%)	59 (41%)	102 (71%)	41 (29%)	64 (45%)	79 (55%)	14 (10%)	70 (49%)	47 (33%)	12 (8%)
Première rechute ganglionnaire	6 (5,5%)	65 (59%)	39 (35,5)	52 (47%)	58 (53%)	56 (51%)	54 (49%)	14 (13%)	52 (47%)	33 (30%)	11 (10%)

p = n.s. 0,001 n.s. n.s.

tableau n° 27 : Répartition des différents facteurs de pronostic dans le groupe de malades qui a présenté une première rechute ganglionnaire, comparée à celle du groupe des malades qui n'a pas rechuté.

a) Stades :

L'étude de la répartition des stades initiaux dans ce groupe de 110 malades ne nous montre pas de différence interprétable avec celle du groupe des malades n'ayant fait aucune rechute.

b) Signes généraux :

Nous avons, par contre, retrouvé une différence significative ($p = 0,001$) entre ces deux populations, pour ce qui concerne l'absence ou la présence de signes généraux.

En effet, dans le groupe des malades sans rechute, 71 % avaient été initialement classés A, alors que la proportion n'est plus que de 47 % dans le groupe de malades ayant rechuté dans un territoire ganglionnaire. 58 malades de ce dernier groupe étaient initialement B (53 %, 29 % de la population qui n'a pas récidivé).

c) Sexe :

La répartition par sexe montre une légère prépondérance des hommes : 51 % de nos 110 malades étaient du sexe masculin (45 % dans le groupe des malades sans rechute) sans que ce critère puisse être considéré comme lié à l'apparition de la récurrence ganglionnaire.

d) Age :

La répartition des âges, au moment du diagnostic, est très peu différente dans les deux groupes : on retrouve notamment des proportions presque identiques de sujets de moins de 15 ans (13 et 10 %) et de sujets âgés (10 et 8 %).

- Localisation et durée de la première rémission :

Sur ces 110 malades, la durée de la première rémission a été très variable (1 à 99 mois) : en moyenne 19 mois.

Isolément ou simultanément, ces rechutes sont survenues :

- dans un territoire préalablement irradié dans un but curatif ou prophylactique chez 65 malades : la rechute était localisée seulement au niveau d'un territoire irradié dans 53 cas, alors qu'elle s'associait à l'atteinte d'autres territoires ganglionnaires superficiels et/ou profonds chez les 12 autres patients.

Si l'on exclut le cas exceptionnel d'une première rechute de ce type survenue huit ans et trois mois après la fin du traitement initial, la durée moyenne de la première rémission a été de dix-huit mois pour les 52 malades qui ont récidivé uniquement au niveau d'un territoire irradié.

Notons que parmi ces 65 malades, 23 ont rechuté en bordure de champ, ce qui traduit une insuffisance technique de la méthode de traitement utilisée.

- à distance des territoires irradiés, du même côté du diaphragme : dans 33 cas. Dans 21 cas la récurrence de ce type était isolée : la moyenne de première rémission était alors de quinze mois. Dans 12 cas la récurrence ganglionnaire était multiple.

Par définition, ces récurrences ont eu lieu dans des territoires non irradiés de façon prophylactique lors de protocoles de premiers traitements ne comprenant que l'irradiation des ganglions envahis ou une

irradiation prophylactique limitée. De telles observations nous font insister sur l'importance de l'irradiation prophylactique des territoires voisins des aires envahies.

- à distance des territoires irradiés, de l'autre côté du diaphragme : chez 29 malades. Dans tous les cas il s'agissait de malades ayant présenté une atteinte sus-diaphragmatique initiale, et une rechute sous-phrénique. La rechute était multiple dans 9 cas. Dans 20 cas, elle concernait uniquement un territoire sous-diaphragmatique situé à distance des zones traitées : elle était alors apparue en moyenne 29 mois après le traitement initial.

Ces rechutes sous-diaphragmatiques montrent l'intérêt des tentatives de prophylaxie à l'étage sous-phrénique :

- total nodal irradiation ou
- lymphographie radioactive.

Dans notre série, la date de survenue de ces rechutes ganglionnaires a été différente selon le territoire concerné : relativement précoces (17 mois) pour les aires ganglionnaires irradiées, les aires voisines, ou celles situées à distance mais du même côté du diaphragme ; plus tardives (29 mois) pour les territoires situés à distance, de l'autre côté du diaphragme.

Enfin 18 de ces 110 cas présentaient, au moment de leur rechute, une atteinte de plusieurs territoires lymphatiques d'un côté, ou de part et d'autre du diaphragme. Si l'on ne tient pas compte d'une rechute très tardive (huit ans après le traitement initial) la durée moyenne de la première rémission a été, dans ce cas, de dix-neuf mois.

- Localisation et présentation clinique :

Nous avons également recherché la localisation de la rechute en fonction de la présentation clinique initiale :

- Dans les formes médiastinales : la rechute est survenue

- dans un territoire préalablement irradié dans 51 cas (sur 78 premières rechutes ganglionnaires). Il s'agissait :

- d'une deuxième atteinte médiastinale dans 27 cas,
- de l'atteinte d'un autre territoire préalablement irradié à titre curatif dans 20 cas (dont 11 au niveau cervical),
- de l'apparition de ganglions hodgkiniens au niveau d'un territoire irradié dans un but prophylactique dans 2 cas *

- en dehors d'un territoire irradié dans 27 cas sur 78. Il s'agissait :

- d'un territoire sus-diaphragmatique situé à distance dans 17 cas,
- d'un territoire sous-diaphragmatique dans 10 cas.

- Dans les formes cervicales, la rechute est survenue :

- dans un territoire préalablement irradié dans 13 cas sur 27, il s'agissait :

- d'une seconde atteinte cervicale dans 10 cas,
- d'une rechute au niveau d'un autre territoire irradié à titre curatif dans 2 cas,
- d'une atteinte d'un territoire irradié dans un but prophylactique dans 1 seul cas *.

* Ces rechutes en territoire irradié se sont accompagnées, dans un certain nombre de cas, d'atteinte d'autres territoires lymphatiques qui n'avaient pas été traités préalablement.

- en dehors d'un territoire irradié dans 14 cas sur 27 :
 - . 6 fois dans un territoire sus-diaphragmatique,
 - . 8 fois dans un territoire situé en-dessous du diaphragme.

Sur l'ensemble des malades traités, on observe donc :

- . 13 % de rechutes médiastinales après traitement de localisations médiastinales primitives ;
- . 9 % de rechutes cervicales dans les formes cervicales initiales, auxquelles s'ajoutent 4 % de rechutes cervicales survenues chez des malades porteurs d'une présentation initiale cervico-médiastinale.

Ces taux correspondent aux échecs du traitement curatif.

*Dans les territoires irradiés dans un but prophylactique, le taux de rechute est beaucoup plus bas, puisque trois malades seulement sur les 312 patients présentant une présentation cervicale ou médiastinale, ont présenté de telles récidi-
vées.*

- Traitement initial :

Sur les 110 malades qui ont présenté une rechute ganglionnaire, 35 avaient été traités par radiothérapie seule lors du traitement initial, alors que 75 avaient reçu une monochimiothérapie complémentaire.

Dans ces deux groupes, la survenue moyenne de la rechute ganglionnaire a été identique (19 mois). De plus 17 malades avaient subi un curage ganglionnaire avant le traitement radiothérapique.

- Traitement secondaire :

Sur 110 malades, 90 ont pu être irradiés sur les territoires secondairement envahis. Dans 53 cas, le traitement radiothérapique s'est complété d'une chimiothérapie au long cours. Enfin 7 de ces 90 malades ont subi avant l'irradiation, ou immédiatement après celle-ci, lorsque les adénopathies persistaient, une ablation chirurgicale des chaînes envahies.

16 malades n'ont pu être irradiés à nouveau, soit en raison d'une intolérance au traitement, soit en raison d'une impossibilité de reprendre une radiothérapie à doses suffisantes sans léser les tissus sains. Ces malades ont été traités par chimiothérapie au long cours avec ou sans exérèse ganglionnaire.

Un malade a été traité par curage chirurgical sans thérapeutique complémentaire.

Trois malades ont été perdus de vue après le diagnostic de récurrence.

Devenir de ces 110 rechutes ganglionnaires :

80 malades ont présenté des rechutes ultérieures dans un délai de 1 à 84 mois après la première récurrence (17 mois en moyenne). Parmi ces 80 malades :

- . 18 survivent en n. ième rémission, 2 à 17 ans après leur première rechute ;

- 2 sont décédés de cause intercurrente, en rémission apparente ;
- 60 sont décédés après plusieurs récives ganglionnaires ou viscérales.

26 malades n'ont pas présenté d'autre atteinte hodgkinienne après le traitement secondaire. L'un d'entre eux est décédé de cause intercurrente plus de dix ans après sa rechute ganglionnaire. Les autres survivent en deuxième rémission au moment où s'arrête notre étude (2 à 13 ans après leur première rechute).

Il s'agit, dans la majorité des cas, de malades ayant bénéficié, lors de leur traitement initial, d'une irradiation prophylactique et d'une lymphographie radioactive.

Enfin 4 malades sont décédés rapidement après leur première rechute.

- Evolution en fonction de la localisation de la rechute :

a) dans les territoires irradiés :

50 malades présentaient une première rechute uniquement dans un territoire irradié. 29 sont décédés après plusieurs rechutes successives, dans un délai moyen de 54 mois. 20 survivent. Un malade est décédé de cause intercurrente.

b) à distance du même côté du diaphragme :

21 malades ont présenté de façon isolée ce type de rechute ganglionnaire. Parmi eux 12 sont décédés en évolution dans un délai moyen de 50 mois. 8 malades survivent en n.ième rémission. Un malade est décédé de cause intercurrente.

c) à distance sous-diaphragmatique :

Une récive uniquement localisée aux territoires lymphatiques sous phréniques a été observée chez 20 de nos malades. 8 sont décédés après plusieurs rechutes viscérales et ganglionnaires. La survie moyenne de ces 8 malades a été de 53,5 mois. 12 malades sont en vie pour le recul dont nous disposons.

Ces résultats sont rappelés dans le tableau n° 28.

	<i>Territoire irradié</i>	<i>à distance même côté du diaphragme</i>	<i>à distance sous diaphragmatique</i>
Nombre de malades	50	21	20
Nombre de décès	29	12	8
Délai moyen de survie des malades décédés après la fin du traitement initial	54 mois	50 mois	53,5 mois

tableau n° 28 : *Evolution des malades en fonction de la localisation de la rechute ganglionnaire.*

Ces résultats sont peu concordants avec ceux d'autres auteurs, tels RUBIN et coll. (54) et SPITTLE (61) qui accordent aux rechutes "trans-diaphragmatiques" un pronostic beaucoup plus défavorable qu'aux rechutes en territoire irradié ou en bordure de champ.

- Survie et guérison (fig.13 p.74)

a) Survie actuarielle après le traitement initial : nous avons tracé la courbe de survie actuarielle après le traitement initial de ces 110 malades. Nous obtenons les taux de survie suivants :

- . 96 % à un an,
- . 82 % à trois ans,
- . 65 % à cinq ans,
- . 40 % à dix ans en plateau.

Un malade décédé en évolution dans la quinzième année après le traitement initial fait chuter le taux de survie à 38 % à quinze ans.

A partir de dix ans, les taux observés sont significativement meilleurs que ceux des malades ayant présenté une première rechute viscérale, comme nous allons le voir.

b) Taux de survie après la rechute et guérison : parmi les malades ayant présenté une première rechute ganglionnaire, nous avons également essayé de déterminer le taux de malades guéris.

Pour celà, nous avons utilisé 79 observations pour lesquelles nous disposions d'un recul égal ou supérieur à cinq ans après la première rechute :

- . 45 (57 %) sont décédés moins de cinq ans après leur première rechute ;
- . 34 (43 %) restaient en vie cinq ans après leur première rechute.

Parmi ces derniers :

- . 14 ont présenté plusieurs rechutes :
 - 12 d'entre eux étaient, à cinq ans, porteurs d'une maladie encore évolutive,
 - les deux autres posent le problème de la survenue possible d'une deuxième maladie de Hodgkin chez un même malade. En effet, ces deux malades ont présenté deux rechutes précoces après le traitement initial, suivies d'une rémission pendant quatorze ans. De nouvelles localisations hodgkiniennes sont survenues après ce long délai et tous deux sont actuellement porteurs d'une maladie évolutive.
- . les 20 autres malades peuvent être considérés comme guéris secondairement : 5 à treize ans après leur dernière rechute, ils ne présentent plus aucun signe d'évolutivité.
On peut remarquer que pour 13 d'entre eux, il n'y avait eu qu'une seule rechute, alors que pour les 7 autres la guérison n'a été obtenue qu'après plusieurs rechutes successives.

Ainsi, le taux de guérison secondaire des malades ayant présenté une première rechute ganglionnaire est, dans notre série, de 25 %.

Il faut donc traiter ces malades avec autant de foi que les malades de première intention : actuellement les protocoles comprennent une irradiation à haute dose et une polychimiothérapie systématique.

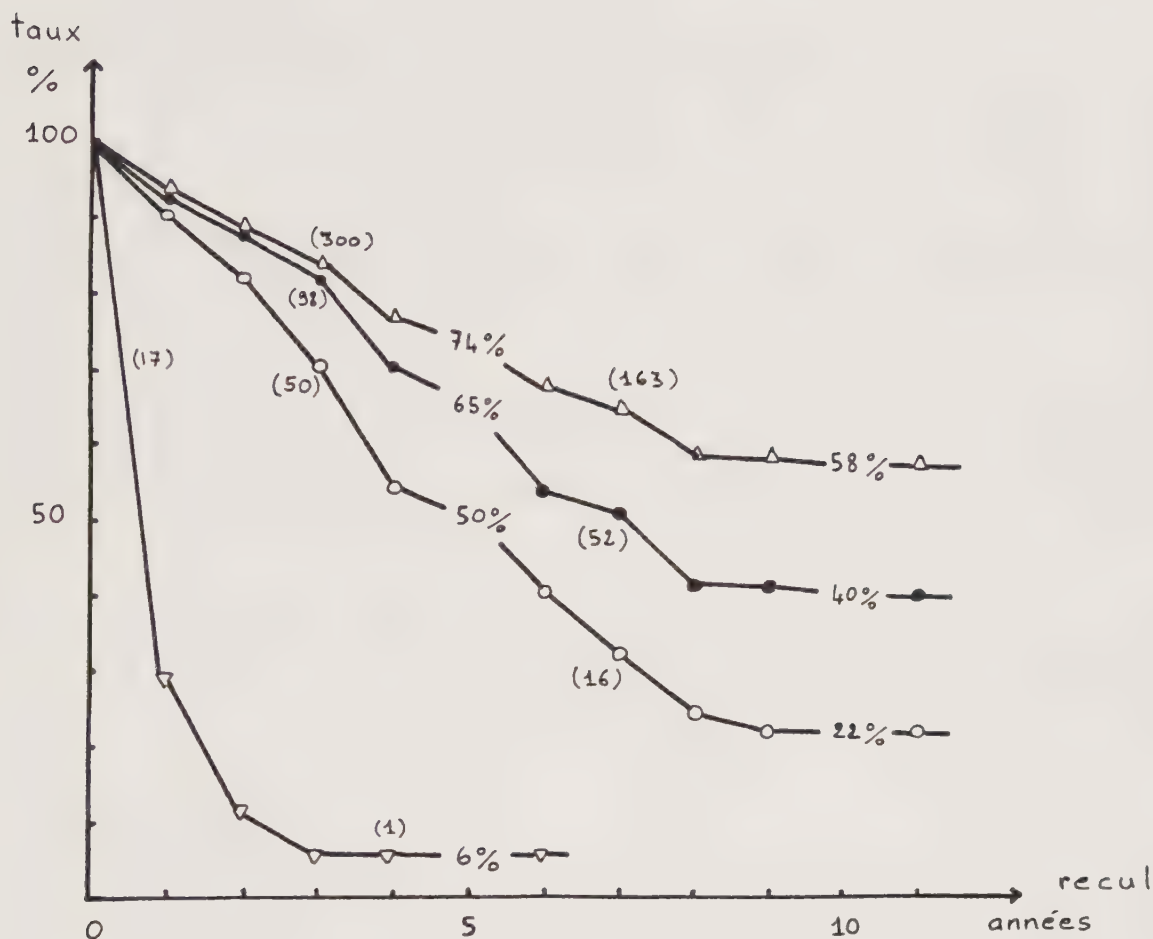


Figure 13 : *Survie actuarielle après le traitement initial en fonction de l'évolution.*

- △— : *survie de l'ensemble des malades*
- : *survie des malades ayant fait une première rechute ganglionnaire*
- : *survie des malades ayant fait une première rechute extra-ganglionnaire*
- ▽— : *survie des malades n'ayant présenté aucune rémission complète après le traitement initial.*

3. Première rechute extra-ganglionnaire :

Dans notre série, 61 malades ont présenté, comme première rechute, une localisation extra-ganglionnaire. Ces récurrences sont survenues entre 1 et 108 mois après la fin du traitement initial : en moyenne 23,8 mois.

- Etude de la population concernée :

	S T A D E S			S. G.		S E X E		A G E S			
	I	II	III.	A	B	H	F	<15	15-30	30-50	>50
Malades sans rechute	14 (10%)	70 (49%)	59 (41%)	102 (71%)	41 (29%)	64 (45%)	79 (55%)	14 (10%)	70 (49%)	47 (33%)	12 (8%)
Première rechute extra ganglionnaire.	5 (8%)	35 (57%)	21 (35%)	37 (61%)	24 (39%)	31 (51%)	30 (49%)	1 (2%)	23 (38%)	26 (42%)	11 (18%)

p = n.s. n.s. n.s. 0,05

tableau n° 29 : Répartition des différents facteurs de pronostic dans le groupe de malades qui a présenté une première rechute extra-ganglionnaire, comparée à celle du groupe des malades qui n'a pas rechuté.

a) Stades :

Comme pour les malades qui n'ont pas présenté de rémission, et ceux qui ont rechuté dans un ou plusieurs territoire(s) ganglionnaire(s), l'étude de la répartition des stades ne nous a pas permis d'observer une plus grande fréquence de l'un ou l'autre stade dans ce groupe. En effet, cette répartition est peu différente de celle du groupe des malades qui n'ont pas rechuté après le traitement initial.

b) Signes généraux :

De même, la présence ou l'absence de signes généraux initialement ne semblent-elles pas être liées à la survenue d'une localisation extra ganglionnaire. 37 malades sur 61 étaient étiquetés A au moment de leur arrivée au Centre Léon Bérard (61 %), alors que 24 étaient classés B (39 %).

Tandis que SPITTLE, KAPLAN et coll., considérant 114 rechutes survenues chez 426 Hodgkin aux stades I, II et III traités entre 1961 et décembre 1970, notaient, parmi les malades ayant fait une rechute extra-ganglionnaire, 65 % de B contre 28 % seulement de A (61).

c) Sexe :

La répartition des malades selon le sexe ne nous montre pas non plus de différence significative avec celle du groupe de malades qui n'ont pas rechuté, que nous avons choisi pour comparaison.

d) Age :

En revanche, l'âge reste un critère de pronostic très fiable. En effet, parmi ces 61 malades ayant fait une première rechute extra ganglionnaire :

- . 1 seul malade était âgé de moins de 15 ans au moment du diagnostic (2 %),
- . 23 de 15 à 30 ans (38 %),
- . 26 de 30 à 50 ans (42 %),
- . 11 de plus de 50 ans (18 %).

Ceci nous donne une différence de proportion significative ($p = 0,05$) avec le groupe des malades sans rechute, pour lequel on obtenait respectivement 10 %, 49 %, 33 % et 8 % de chacune des tranches d'âge .

L'incidence des localisations secondaires extra-ganglionnaires a donc été plus importante chez nos malades âgés.

- Influence des facteurs de pronostic sur l'évolution :

Le tableau n° 30 résume les durées moyennes de première rémission, le nombre de malades décédés et les moyennes de survie selon la présence ou l'absence de signes généraux, le stade, le sexe et l'âge des malades à l'intérieur du groupe ayant présenté une première rechute viscérale.

	<i>S. G.</i>		<i>S T A D E S</i>			<i>S E X E S</i>		<i>A G E S</i>			
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III.</i>	<i>H</i>	<i>F</i>	<i><15</i>	<i>15-30</i>	<i>30-50</i>	<i>>50</i>
Nombre de malades	37	24	5	35	21	31	30	1	23	26	11
Durée moyenne de la première rémission	31 mois	13,5 mois	43 mois	22 mois	22 mois	24 mois	24 mois	10 mois	19 mois	27 mois	28 mois
Nombre de décès	22	20	4	26	12	21	21	1	15	16	10
Moyenne de survie après le traitement initial	45 mois	38 mois	54 mois	41 mois	39 mois	37 mois	49 mois	31 mois	47 mois	40 mois	45 mois
Moyenne de survie après la première rechute	20 mois	25 mois	17 mois	23 mois	22,5 mois	15 mois	30 mois	11 mois	25 mois	24 mois	18 mois

tableau n° 30 : *Influence des facteurs de pronostic sur l'évolution de 61 malades ayant présenté une première rechute extra-ganglionnaire.*

Nous retrouvons donc l'influence péjorative de la présence initiale de troubles de l'état général, et celle de l'âge. Cependant le stade et le sexe conservent une certaine valeur pronostique.

- Traitement initial :

Sur 61 malades,

- . 26 avaient été traités initialement par radiothérapie seule,
- . 35 par radiothérapie et monochimiothérapie de complément.

Dans chacun de ces deux groupes, nous avons observé approximativement le même nombre de décès, et des moyennes de première rémission (24 mois) et de décès (43 et 45 mois) peu différentes. Le nombre important de rechutes extra-ganglionnaires survenant chez des malades ayant reçu un traitement médical associé à l'irradiation conduit à penser que les monochimiothérapie de complément ne sont pas adaptées au traitement de la maladie de Hodgkin et justifie les protocoles actuels de polychimiothérapie.

- Localisation :

. thoracique :

- 14 malades ont présenté une atteinte pulmonaire entre 1 et 36 mois après le traitement initial (moyenne : 18 mois). 8 de ces 14 malades ont rechuté en même temps au niveau de territoires ganglionnaires superficiels et/ou profonds. Dans l'un de ces cas, une localisation splénique et une atteinte osseuse s'associaient à l'image pulmonaire ;
- 5 malades ont présenté une atteinte pleurale, entre 6 et 30 mois après le traitement initial (moyenne : 18 mois). Pour 3 de ces 5 malades la pleurésie s'accompagnait d'une rechute ganglionnaire ;
- 1 malade a présenté au quatrième mois une atteinte péricardique dont la nature hodgkinienne ou post-radiothérapique n'a pu être affirmée.

. abdominale :

- 11 malades ont présenté une atteinte splénique 2 à 108 mois après le traitement initial (moyenne : 41 mois) ;
- 9 malades ont présenté une atteinte hépatique entre 4 et 96 mois après le traitement initial (moyenne : 44 mois). 3 de ces 9 malades présentaient simultanément une récurrence au niveau des territoires ganglionnaires, 3 autres une seconde localisation extra ganglionnaire (foie + rate : 2 cas, foie + os : 1 cas). Il est très probable que, en l'absence de biopsie hépatique, un certain nombre d'atteintes n'ont pas été décelées par la scintigraphie et le bilan biologique pratiqués.

. osseuse :

- 12 malades ont présenté une atteinte osseuse lors de leur première rechute, de 2 à 51 mois après le traitement initial (moyenne : 19 mois), dont 3 rechutes ganglionnaires associées. Dans 9 cas il s'agissait d'une atteinte osseuse par voie hématogène (3 localisations vertébrales, 4 localisations iliaques et 2 atteintes costales). Dans les 3 autres cas, l'atteinte par contiguïté à partir de ganglions non stérilisés par le traitement initial peut se discuter.

Il s'agit de trois malades présentant au moment du diagnostic un envahissement des territoires lombo-aortiques. Ils ont rechuté au niveau de la troisième vertèbre lombaire, d'une articulation sacro iliaque et d'une crête iliaque respectivement 9 mois, 19 mois et 20 mois après la fin du traitement initial.

. localisations plus rares :

9 malades ont présenté des localisations plus rares. En effet, nous avons observé :

- 2 localisations amygdaliennes très précoces (1 et 2 mois après le traitement initial). L'atteinte de l'amygdale a donc été très rare bien qu'aucun de nos malades n'ait reçu d'irradiation de l'anneau de Waldeyer, même lorsqu'il existait initialement une atteinte ganglionnaire cervicale supérieure ;
- 3 atteintes mammaires à 7, 12 et 24 mois ;
- 1 localisation oesophagienne au 12ème mois ;
- 1 localisation extra-durale au 9ème mois ;
- 1 localisation thyroïdienne au 12ème mois.

Ainsi, dans notre série, en dehors des localisations rares ou multiples, nous avons observé deux dates moyennes de survenue de la rechute correspondant à des localisations différentes :

- aux environs du treizième mois pour les atteintes pleurales, pulmonaires ou osseuses ;
- aux environs du quarantième mois pour les atteintes spléniques et hépatiques.

Nous n'avons observé aucune première rechute localisée à la moëlle osseuse, mais il n'a pas été pratiqué systématiquement une biopsie médullaire en seconde intention chez tous les malades qui ont rechuté.

- Influence du traitement secondaire et évolution ultérieure :

a) Les localisations spléniques (11 cas) :

- . 6/11 malades ont subi une splénectomie confirmant l'atteinte de la rate. Un malade est décédé très rapidement après l'intervention. Un autre malade est décédé malgré une irradiation et une chimiothérapie complémentaire. Les quatre autres ont reçu un traitement médical au long cours et survivent pour le recul dont on dispose.
- . 2/11 malades, en mauvais état général, n'ont pu être améliorés par la chimiothérapie entreprise et sont décédés rapidement.
- . 3/11 malades ont subi une irradiation splénique suivie d'une chimiothérapie prolongée avec de bons résultats à long terme : ces malades survivent pour le recul dont nous disposons.

On peut donc considérer trois types d'évolution de nos rechutes spléniques :

- . La localisation splénique a été terminale ou sub-terminale pour 4 malades sur 11. Ce type d'évolution correspondait à une survenue précoce de la rechute (13,5 mois en moyenne après le traitement initial). Le décès est survenu, dans les 4 cas, moins de cinq mois après le diagnostic de récurrence.

- d'autres rechutes ont succédé à la localisation splénique conduisant à une issue fatale malgré une survie prolongée : c'est le cas de deux de nos malades décédés 4,5 et 8 ans après leur première rechute (82 et 107 mois après le traitement initial). Pour ces deux malades, la récurrence était survenue précocement après le traitement d'attaque (20 mois en moyenne).
- la rechute splénique a été unique et les malades survivent actuellement en deuxième rémission après celle-ci : c'est le cas de 5 de nos 11 malades, pour lesquels on dispose d'un recul de 2 à 6 ans après la première rechute (6 à 11 ans après le traitement initial). Cette évolution correspond à des malades chez lesquels la rechute s'était produite tardivement : en moyenne 61 mois après le traitement initial.

Ainsi dans ces localisations spléniques, la date de rechute est-elle un bon critère de l'évolution ultérieure. Ces données sont résumées dans le tableau suivant :

	Nombre	Date moyenne de la rechute après le traitement initial	Moyenne de survie des malades décédés après la première rechute
Nombre total	11	41 mois	
1 ou 2 rechutes itératives, survie prolongée	5	60,8 mois	en vie
Plusieurs rechutes. Décès. Survie > 2 ans	2	20 mois	74,5 mois
Localisation terminale ou sub-terminale	4	13,5 mois	3 mois

tableau n° 31 : Première rechute splénique : évolution des malades

b) Les localisations pulmonaires (13 cas où l'atteinte pulmonaire représentait la seule localisation viscérale).

- 6 malades sur 13 ont pu être irradiés ; dans 3 cas une chimiothérapie a été prescrite ;
- les 7 autres malades ont été traités par chimiothérapie seule.

Un malade est décédé de cause intercurrente après avoir présenté plusieurs rechutes.

La localisation pulmonaire a été terminale ou sub-terminale dans 4 cas : les malades sont décédés dans un délai moyen de 8 mois après leur première rechute (30 mois après le traitement initial), après avoir, dans tous les cas, présenté d'autres localisations hodgkinien-nes rapidement après la découverte de l'image pulmonaire.

Dans ces 4 cas, c'est cependant l'évolution pulmonaire qui peut être considérée comme responsable de l'issue fatale. La date de survenue moyenne de la première rechute, pour ces quatre malades, a été de 21,5 mois. Il s'agissait, pour deux malades, d'un infiltrat ; un autre présentait des images périhilaires associées à un nodule parenchymateux. Pour le quatrième malade, le type de l'image pulmonaire n'a pu être précisé.

Un autre malade a présenté une évolution rapidement péjorative et est décédé un an après sa première rechute (2 ans après le traitement initial). Cependant la localisation pulmonaire (images périhilaires associées à un nodule d'une base) n'a pas été la cause du décès : après une rémission secondaire de six mois, le malade a en effet présenté une cascade de rechutes associant atteintes viscérales et ganglionnaires, responsables de l'évolution fatale.

Nous retrouvons, dans ces localisations pulmonaires la possibilité de survies supérieures à deux ans après plusieurs rechutes : 5 de nos malades ont suivi ce type d'évolution. Pour ces 5 malades, la première rechute était apparue en moyenne à 16 mois. Le traitement secondaire a permis une deuxième rémission de 5 à 12 mois. Le décès est survenu dans un délai moyen de 42 mois. Il s'agissait dans 3 cas d'images rondes. Un autre malade a présenté un infiltrat d'une base associé à des images périhilaires. Dans le dernier cas le type de l'image pulmonaire n'a pu être précisé.

Enfin, deux de ces malades survivent. L'un, après une rémission secondaire de huit mois, a présenté des rechutes itératives, mais reste en vie 8,5 ans après la localisation pulmonaire (10 ans après le traitement initial), il s'agissait d'images nodulaires multiples. Le second n'a pas présenté d'autre rechute et survit à deux ans (cinq ans après le traitement initial) : l'image observée était celle d'un infiltrat.

Ainsi, dans notre série, la date de survenue de la localisation pulmonaire n'est-elle pas parallèle à la durée de la survie.

	Nombre	Date moyenne de la rechute après le traitement initial	Moyenne de survie des malades décédés après la 1ère rechute
Total des malades	13	18 mois	
1 ou 2 rechutes itératives, survie prolongée	2	28 mois	en vie
Plusieurs rechutes. Décès. Survie > 2 ans	5	16 mois	42 mois
Plusieurs rechutes. Décès. Survie courte	1	12 mois	12 mois
Localisations terminale ou sub-terminale	4	21,5 mois	8 mois

tableau n° 32 : Première rechute pulmonaire : évolution des malades

Ces atteintes pulmonaires se sont donc grèvées d'un pronostic lourd. KAPLAN, dans la série que nous avons déjà citée (61), accorde aux premières rechutes pulmonaires un avenir plus favorable et relate, sur 17 cas, 4 survies en rémission complète après des cures répétées de MOPP.

c) Les localisations pleurales (5 cas) :

Nos 5 malades ayant présenté une récurrence localisée à la plèvre ont été traités par chimiothérapie au long cours. Un complément d'irradiation et une lymphographie radioactive ont été pratiqués en plus du traitement médical, dans le but de traiter une rechute ganglionnaire associée à la pleurésie.

La localisation pleurale a été terminale ou sub-terminale pour deux malades. La rechute était survenue six et douze mois après le traitement initial. Les malades sont décédés trois et six mois après leur rechute.

Deux malades ont présenté une rémission secondaire de douze et six mois, avant une autre rechute conditionnant le pronostic vital. Leur survie a été respectivement de 2,5 et 1 an après leur première rechute. Celle-ci était survenue 28 et 30 mois après le traitement initial.

Enfin, un malade survit 41 mois après la pleurésie, sans avoir présenté d'autre atteinte hodgkinienne. La localisation pleurale était apparue 16 mois après le traitement initial.

	Nombre	Date moyenne de la rechute après le traitement initial	Moyenne de survie des malades décédés après la première rechute
Total des malades	5	18,4 mois	
1 ou 2 rechutes itératives, survie prolongée	1	16 mois	en vie
Plusieurs rechutes Décès après survie assez longue	2	29 mois	20,5 mois
Localisations terminale ou sub terminale	2	9 mois	4,5 mois

tableau n° 33 : Première rechute pleurale : évolution des malades

d) Les localisations osseuses (12 cas) :

Sur 12 malades ayant présenté une première rechute osseuse, 9 ont pu être irradiés. 3 malades ont reçu une chimiothérapie complémentaire.

Un malade était en cours de chimiothérapie au moment où s'arrête notre étude.

Deux malades ont été perdus de vue après la découverte de la rechute. Ces malades sont décédés. L'un à 12 mois après la localisation osseuse (trois ans après le traitement initial) sans que l'on ait eu de nouvelles de son évolution. L'autre a été "traité" par une méthode marginale bien connue par son absence de bases physiologiques et son inefficacité. Il est décédé deux ans après sa rechute (6,5 ans après le traitement initial).

La localisation osseuse a été découverte peu de temps avant la phase terminale pour un de ces douze malades. La rechute était survenue douze mois après le traitement initial.

Cinq malades ont présenté une survie prolongée malgré la survenue d'autres atteintes hodgkiniennes de quatre à douze mois après la découverte de l'atteinte osseuse. Celle-ci était apparue en moyenne neuf mois après le traitement initial. La survie moyenne de ces cinq malades a été de 35 mois.

Enfin trois malades survivent quatre à neuf ans après leur première rechute. La localisation osseuse était survenue en moyenne treize mois après le traitement initial. Ainsi dans les atteintes osseuses secondaires il semblerait que d'authentiques guérisons puissent être obtenues.

Ainsi pour les neuf malades dont nous pouvons comparer l'évolution, la rechute était survenue dans des délais à peu près identiques.

Les types évolutifs rencontrés sont résumés dans le tableau n° 34 :

	Nombre	Date moyenne de la rechute après le traitement initial	Moyenne de survie des malades décédés après la première rechute
Total des malades	12	19 mois	
1 ou 2 rechutes itératives, survie prolongée	3	13 mois	en vie
Plusieurs rechutes Décès. Survie prolongée > 1 an	5	9,5 mois	35 mois
Localisation terminale ou sub-terminale	1	12 mois	1 mois

tableau n° 34 : Première rechute osseuse : évolution des malades
(N.B. : 2 malades sont perdus de vue, un est en cours de traitement au moment où s'arrête notre étude).

e) Les localisations uniquement hépatiques (6 cas) :

6 de nos malades ont présenté, lors de leur première rechute, une localisation hépatique non associée à une autre atteinte extra-ganglionnaire. Il n'a pas été fait de biopsie hépatique systématique

et l'atteinte du foie a été retenue lorsque s'associaient deux au moins des arguments cliniques, biologiques ou scintigraphiques.

Ces 6 malades ont été traités par chimiothérapie au long cours. 3 fois une irradiation complémentaire sur des territoires ganglionnaires conjointement atteints a été préconisée. 2 fois une lymphographie radioactive a été associée au traitement médical.

La localisation hépatique a été terminale pour 1 des 6 malades qui est décédé un mois après la découverte de sa rechute. Celle-ci était apparue 62 mois après le traitement initial.

3 malades ont présenté une évolution fatale après plusieurs rechutes survenant après une rémission secondaire de 7 à 10 mois. La moyenne de survie a été de 12 mois, après la première récurrence. La localisation hépatique avait été découverte en moyenne 18 mois après le traitement initial.

Enfin deux malades ont présenté une rémission prolongée après leur première rechute. L'un est décédé de cause intercurrente, sans avoir présenté d'autre atteinte hodgkinienne, quatre ans après sa récurrence. Celle-ci avait été très tardive (huit ans après le traitement initial).

L'autre avait présenté une localisation hépatique précoce (quatre mois après le traitement initial). La chimiothérapie avait permis chez cette malade d'obtenir un résultat spectaculaire puisque, au moment où s'arrêtait notre étude, elle restait en rémission secondaire plus de six ans après la découverte de sa récurrence, (celle-ci avait été authentifiée par une biopsie pratiquée au cours d'une laparotomie exploratrice). Malheureusement, nous savons aujourd'hui qu'une reprise sévère de l'évolution compromet l'avenir de cette malade.

Nous pouvons cependant insister sur le fait que l'atteinte hépatique est, dans certains cas, compatible avec une survie prolongée.

	Nombre	Date moyenne de la rechute après le traitement initial	Moyenne de survie des malades décédés après la première rechute
Total des malades	6	36 mois	
1 ou 2 rechutes itératives, survie prolongée	2	4 mois et 96 mois	en vie
Plusieurs rechutes Décès. Survie prolongée	3	18 mois	12 mois
Localisation terminale ou sub-terminale	1	62 mois	1 mois

tableau n° 35 : Première rechute hépatique : évolution des malades

Dans ces localisations hépatiques, comme pour les atteintes osseuses et pulmonaires, la date de survenue de la rechute ne nous permettait donc pas de préjuger de l'évolution.

f) Les localisations plus rares (10 cas) :

- . Les deux malades ayant fait une récurrence amygdalienne sont décédés d'autres localisations hodgkiniennes neuf et cinq mois après leur première rechute (dix et sept mois après le traitement initial) malgré la cobaltothérapie entreprise. La survenue très rapide de la localisation amygdalienne (un et deux mois) peut faire douter du caractère secondaire de celle-ci.
- . Sur les trois malades ayant présenté une rechute mammaire, deux sont décédés à 3 ans et 3,5 ans après leur rechute (quatre et cinq ans après le traitement initial). Les traitements entrepris (ablation chirurgicale pour l'un ; irradiation + chimiothérapie pour l'autre) avaient cependant permis d'obtenir une rémission secondaire encourageante (17 et 24 mois).

Le troisième malade n'a pas présenté d'autre rechute 4,5 ans après la radiothérapie conventionnelle de sa localisation mammaire.

- . Le malade ayant présenté une localisation oesophagienne reste en vie, sans autre rechute, 4,5 ans après sa récurrence traitée par cobaltothérapie et chimiothérapie (5,5 ans après le traitement initial).
- . Le malade ayant fait une localisation trachéale, également traitée par irradiation et chimiothérapie, a présenté une rémission secondaire de 13 mois. Le décès est survenu 2,5 ans après la première rechute (4 ans après le traitement initial).
- . Le malade ayant fait une localisation péricardique traitée par chimiothérapie, est décédé douze mois après sa rechute, après une rémission secondaire de onze mois.
- . Le malade présentant une localisation extra-durale n'a pas rechuté après le traitement secondaire (irradiation + chimiothérapie) et survit sans séquelles onze ans après cette première rechute.
- . Le malade ayant fait une rechute thyroïdienne est décédé quatre ans après celle-ci d'une évolution pulmonaire. Le traitement secondaire par irradiation et chimiothérapie avait permis d'obtenir une rémission secondaire de dix mois.

g) Les localisations extra-ganglionnaires multiples (4 cas):

Deux malades ont présenté une atteinte à la fois hépatique et splénique, un autre une atteinte splénique, osseuse et pulmonaire. Ces trois malades sont décédés (5, 29 et 12 mois après leur rechute).

Le quatrième malade reste en vie : après la récurrence à la fois hépatique et osseuse, le malade a présenté une rémission secondaire de 5,5 ans. La deuxième rechute a été suivie d'une troisième rémission de 3 ans. Nous savons actuellement que ce malade évolue depuis quelques mois de façon péjorative.

Enfin, il est probable que, dans ce groupe ayant rechuté au niveau viscéral, d'autres malades ont présenté des atteintes multiples qui n'ont pas été diagnostiquées.

Ainsi, dans ces formes localisées de la L.G.M., les premières rechutes viscérales les plus fréquemment observées sont-elles les atteintes pulmonaires, osseuses et spléniques. Cependant des localisations plus rares peuvent se voir.

- Survie et taux de guérison :

a) Survie actuarielle après le traitement initial (fig.13 p. 74)

La courbe de survie actuarielle après le traitement initial de ces 61 malades ayant présenté une première rechute viscérale, montre une chute rapide jusqu'à la neuvième année où le plateau est atteint. Nous avons obtenus des taux de survie de :

- . 90 % à un an,
- . 70 % à trois ans,
- . 50 % à cinq ans,
- . 22 % à neuf ans.

La constatation d'un tel taux de survie à neuf ans prouve que, malgré le mauvais pronostic habituel de ces rechutes extra-ganglionnaires, des survies prolongées et des éradications sont possibles dans un nombre non négligeable de cas lorsqu'un traitement intensif est entrepris.

b) Survie après la première rechute et guérison :

Nous avons déterminé le taux de guérison pour 43 malades pour lesquels nous disposions d'un recul supérieur ou égal à cinq ans après la première rechute.

- . 34 (79 %) malades sont décédés moins de cinq ans après la première rechute ;
- . 9 (21 %) restaient en vie cinq à onze ans après celle-ci : 3 d'entre eux étaient porteurs d'une maladie évolutive à cinq ans, tandis que les 6 autres sont en rémission depuis plus de cinq ans après leur dernière rechute. Parmi ces derniers, 4 n'ont présenté qu'une seule rechute, 2 ont été guéris après plusieurs rechutes successives.

Le taux de guérison secondaire des malades ayant présenté une première rechute extra-ganglionnaire est donc, dans notre série, de 14 %

Parmi les localisations observées, les atteintes spléniques et osseuses se sont avérées être les plus accessibles au traitement secondaire.

Sur l'ensemble des malades ayant rechuté le taux de guérison est de 21 % (26 sur 122 malades) alors que 65 % sont décédés moins de cinq ans après leur première rechute et 14 % survivent à cinq ans mais restent porteurs d'une maladie évolutive. 35 % des malades ont donc présenté une longue survie après rechute. Ainsi, même dans les formes localisées de la maladie de Hodgkin, l'apparition d'une récurrence ganglionnaire ou extra-ganglionnaire grève lourdement le pronostic vital. Cependant parmi les localisations secondaires certaines restent accessibles à la thérapeutique : ce sont en particulier les atteintes ganglionnaires, osseuses et spléniques. Leur apparition doit donc faire mettre en oeuvre un traitement intensif, appliqué dans un but curatif. A ce prix certaines guérisons, après une ou même plusieurs rechutes, peuvent être obtenues.

4. Les causes des décès :

Les thérapeutiques actuelles ont profondément modifié l'évolution et le mode de terminaison de la L.G.M. Ces traitements agressifs permettent actuellement d'obtenir des taux de guérison importants. En revanche, ils comportent des complications et une mortalité propres.

145 malades de notre série sont décédés.

Douze malades sont décédés de cause intercurrente, leurs observations sont résumées dans l'annexe 2. Dans ce chapitre, qui concerne les causes des décès qu'ils soient liés ou non à l'évolution de la L.G.M., nous tenons bien entendu compte de ces 12 malades.

Parmi les 145 malades, dans 96 cas, les circonstances du décès ont pu être définies. L'évolution terminale est inconnue ou mal précisée pour les 49 autres malades décédés.

a) Tableaux cliniques présentés par 96 malades :

- Insuffisance respiratoire	35 cas
- baisse de l'état général, hyperthermie	14 cas
- ictère	10 cas
- compressions tumorales	2 cas
- syndrome hémorragique	5 cas
- collapsus cardio-vasculaire	7 cas
- complication infectieuse	7 cas
- envahissement médullaire	1 cas
- complications neurologiques	6 cas
- leucémie aiguë	1 cas
- complications post-radiothérapiques	2 cas
- décès intercurrents	6 cas

96 cas

La plupart des malades ont présenté plusieurs types de manifestations.

- L'insuffisance respiratoire a donc été responsable du décès de 35 de ces malades. Il s'agissait rarement d'un grand tableau asphyxique, plus souvent d'une dyspnée accompagnée d'une insuffisance respiratoire rapidement progressive :

- . un malade est décédé en insuffisance respiratoire, sans rechute évidente à l'âge de 77,5 ans ;
- . dans 7 cas de volumineuses adénopathies intra-thoraciques ont été responsables de l'évolution respiratoire ;
- . une origine pleurale a été incriminée dans 7 cas ; une origine pleuro-pulmonaire dans 20 cas : à l'épanchement uni ou bilatéral, s'associaient alors des lésions parenchymateuses de tous types (nodules, infiltrats, miliaires, emphysèmes ...). La nature hodgkinienne de ces images est probable mais reste hypothétique. On peut en effet rappeler à ce sujet une étude de P. GOLDINER et coll. portant sur 26 Hodgkin ayant présenté une insuffisance respiratoire aiguë terminale. Les biopsies pratiquées ont permis à ces auteurs de mettre en évidence des germes dans 14 de ces 26 cas et des lésions iatrogènes dans 4 autres cas (dues à la Bléomycine : 3 cas, post-radiothérapie : 1 cas) (21).

Enfin, il est intéressant de noter que 33/139 malades ont présenté plus ou moins longtemps, avant leur évolution terminale, une pleurésie uni ou bilatérale.

- Une diminution progressive de l'état général associée ou non à une hyperpyrexie et des altérations biologiques, a constitué le mode de terminaison de 14 malades.

Dans la majorité des cas, ces malades étaient porteurs de lésions viscérales multiples. 7 d'entre eux ont présenté une hyperthermie terminale, 2 autres malades sont décédés dans un tableau de cachexie.

- L'ictère, responsable du décès de 10 malades, était rarement isolé. Une atteinte hodgkinienne hépatique n'a pas toujours été mise en évidence chez ces malades, dont 3 présentaient une cirrhose. Dans aucun de ces cas une origine iatrogène de l'ictère n'a été retenue.
- Des complications compressives ont été à l'origine du décès de deux malades, qui ont présenté une évolution incontrôlable de volumineuses masses ganglionnaires cervicales.
- Un syndrome hémorragique a précédé le décès de cinq malades. Il s'agissait d'hématomes multiples (un cas), d'un purpura des membres inférieurs (un cas), d'hématuries (un cas), de moëllas (un cas), enfin d'un grand tableau hémorragique chez un cirrhotique. Les syndromes biologiques responsables de ces tableaux cliniques ne sont pas connus.
- Sept malades sont décédés d'un collapsus cardio-vasculaire. Dans six cas un épanchement péricardique avait précédé la scène. Chez quatre de ces six malades, il s'associait à un épanchement pleural.
- Une complication infectieuse grave a été la cause du décès de six malades. Une seule de ces six malades avait subi, au cours de son évolution, une splénectomie (rate envahie).
 - . une malade a présenté une septicémie à staphylocoques dix ans après le traitement initial, sans avoir présenté de rechute ;
 - . un malade est décédé à la suite d'une pneumopathie associée à une éruption bulleuse : la nécropsie n'a pas mis en évidence de lésion hodgkinienne au niveau du parenchyme pulmonaire ;
 - . quatre malades ont présenté des affections dont la gravité a été conditionnée par la précarité de l'état général : muguet (un cas), varicelle (un cas), zona généralisé (deux cas).

On peut remarquer que 15 de nos 145 malades ont présenté, au cours de leur évolution, une varicelle ou, beaucoup plus souvent, un zona. C'est probablement un chiffre minimum : une telle affection présentée au domicile du malade n'ayant pas toujours été consignée dans les dossiers hospitaliers.

- Un envahissement massif de la moëlle osseuse a été la cause du décès d'un malade, qui, après une première rechute ganglionnaire, avait présenté une rémission secondaire de plus de cinq ans.

- Six malades sont décédés de complications neurologiques centrales dont l'origine hodgkinienne n'a pas été démontrée :
 - . dans un cas, apparition d'un syndrome cérébelleux puis d'une hémiplégie précédant de quelques jours le décès. La nécropsie a mis en évidence des lésions pulmonaires et péritonéales d'allure nodulaire ainsi qu'une atteinte méningitique dont l'histologie n'a pas permis de faire le diagnostic.
 - . dans un deuxième cas, un syndrome d'hypertension intra-cranienne apparu peu de temps après une diplopie a été responsable du décès malgré la radiothérapie entreprise.
 - . un troisième malade est décédé à la suite d'un accident vasculaire cérébral, six mois après le traitement initial, après avoir présenté une atteinte splénique et pulmonaire.
 - . deux malades ont présenté, peu de temps avant leur décès, une paraplégie spasmodique.
 - . le dernier cas concerne la malade citée dans l'annexe 2 décédée trente mois après le traitement initial d'une néoformation intra-cérébrale.

- L'apparition d'une leucémie a été observée chez une malade : après une première rémission de huit ans, un traitement secondaire par télécobalt et chimiothérapie pour rechute ganglionnaire médiastinale et sous-diaphragmatique avait permis une deuxième rémission de 3,5 ans. La leucémie aiguë est donc apparue douze ans après le traitement initial, en rémission apparente et en dehors de toute thérapeutique.

Nous rappelons que la survenue de syndromes leucémiques aigus est beaucoup plus rare dans la maladie de Hodgkin, que dans les autres hématosarcomes (35), bien que leur incidence au cours de la L.G.M. soit dix fois supérieure à celle de la population générale (15).

H. AL-MONDHIRY, reprenant différentes séries publiées, montre que la survenue d'une leucémie aiguë, chez les malades porteurs d'une maladie de Hodgkin, varie de 0,04 % à 2 % selon les auteurs.(1).

L'apparition, beaucoup plus fréquente, de la leucémie aiguë lorsque les malades ont été traités par association de radiothérapie à forte dose et polychimiothérapie prolongée en fait discuter l'origine iatrogène : citons, par exemple, les travaux de COLEMAN et coll. qui relèvent 7 cas de leucémie chez 330 malades traités par radiothérapie + chimiothérapie, alors qu'ils n'en décomptent aucun dans le groupe traité par radiothérapie seule (320 cas) ou dans celui traité par chimiothérapie seule (30 cas) (12).

- L'origine post-radiothérapique du décès a été retenue dans le cas d'un malade ayant présenté une péricardite constrictive post-cobaltothérapie. Elle a été discutée chez un malade présentant une masse médiastinale refoulant la trachée, non influencée par la reprise du traitement.
- 6 malades sont décédés de cause indiscutablement intercurrente : il s'agissait :
 - . pour 3 malades d'un polytraumatisme,
 - . pour un malade d'un infarctus du myocarde,

- . pour un malade d'un accident vasculaire cérébral,
- . une dernière malade a présenté une poussée d'insuffisance cardiaque sur cardiopathie évolutive, un an après la fin du traitement de sa L.G.M.

b) 49 malades sont décédés de cause inconnue ou mal précisée :

Pour 49 malades, le tableau clinique terminal n'a pu être précisé, soit que ces malades aient été transférés dans un hôpital périphérique, soit qu'ils aient été perdus de vue et leur décès connu par les résultats de l'enquête menée auprès des services chargés de l'état-civil.

Parmi ces 49 malades :

- 18 sont décédés de cause qui nous est totalement inconnue,
- 26 peuvent être considérés comme décédés de leur dernière rechute. Il s'agissait dans tous les cas d'atteintes viscérales uniques ou multiples :
 - . pulmonaire : 8 cas (unique = 4)
 - . pleurale : 5 cas (unique = 4)
 - . hépatique : 7 cas (unique = 2)
 - . splénique : 5 cas (unique = 2)
 - . osseuse : 5 cas (unique = 2)
 - . médullaire : 2 cas
 - . oesophagienne : 1 cas (localisation unique).
- enfin 5 malades sont décédés dans des circonstances un peu particulières :
 - . une malade, déjà citée, est décédée deux ans après une rechute osseuse, après avoir suivi un "traitement" qui peut être considéré comme une abstention thérapeutique ;
 - . deux malades, dont une obèse de 103 kgs, sont décédés dans le décours immédiat d'une hospitalisation en urgence ;
 - . un malade présentant des images médiastinales est décédé trois mois après une thoracotomie négative ;
 - . un malade est décédé après de multiples épisodes sub-occlusifs. La nécropsie n'a pas montré d'atteinte hodgkinienne, et n'a découvert, pour expliquer le tableau clinique, que deux adénopathies nécrotiques.

C O N C L U S I O N S

- C O N C L U S I O N -

Ce travail concerne une statistique de 343 patients atteints de maladie de Hodgkin aux stades I, II, III lymphographique, traités par radiothérapie de première intention au Centre Léon Bérard entre 1957 et 1973.

Cette étude s'étend sur une longue période. Les protocoles de traitement ont donc été divers : énergies utilisées (radiothérapie conventionnelle puis Cobalt), modalités (avec ou sans prophylaxie), doses, volume-cibles. Un grand nombre de malades ont également reçu une monochimiothérapie de complément, comme celà était classique à l'époque.

41 % des malades ont été contrôlés par le traitement initial et restaient en première rémission 10 et 15 ans après la fin de celui-ci. 55 % des patients ont présenté une rechute ganglionnaire (32 %) ou extra-ganglionnaire (18 %) ou une absence totale de contrôle de la maladie (5 %) après le traitement initial.

Toute comparaison entre les statistiques provenant de centres différents est difficile car les données épidémiologiques, les conditions de recrutement et l'éventuelle sélection des malades rendent leur interprétation complexe.

Dans la série concernée, on observe en effet une répartition défavorable de certains facteurs tels que l'âge (13 % de malades âgés de plus de 50 ans), la présence de signes généraux (39 % de malades B), les types histologiques 3 et 4 (56 % sur un groupe restreint de 75 malades), dont la valeur péjorative est unanimement admise.

Cependant la récurrence ne correspond pas à un échec définitif : 21 % des malades ont été guéri par un traitement intensif après une, ou parfois plusieurs, rechute ganglionnaire (25 %) ou même extra-ganglionnaire (14 %).

Les adénopathies, les lésions osseuses et spléniques ont été les atteintes secondaires les plus accessibles à la reprise du traitement.

Sur l'ensemble de la série étudiée, 58 % des malades restent en vie dix ans après la fin du traitement initial, et 56 % à plus de quinze ans.

Actuellement, les bilans initiaux très complets, les techniques plus rigoureuses de radiothérapie (doses curatives de 4000 rads, prophylaxie systématique assurée par irradiation transcutanée pour l'étage sus-diaphragmatique et curiethérapie endolymphatique pour l'étage sous-diaphragmatique), associés aux polychimiothérapie de type MOPP, doivent permettre une amélioration sensible de ces résultats.

Le Président de la thèse :

Pr. J. PAPILLON

Le Directeur de l'U.E.R.

ALEXIS CARREL

Vu et permis d'imprimer

Pr. R. MORNEX

LYON, le 16 NOVEMBRE 1978

*Le Président de l'Université, Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales : Pr. D. GERMAIN*

ANNEXE

NOM	Année du diag nostic	Age	Stade	Présentation clinique	Traitement initial	Evolution connue après le traitement initial	Etat civil	Survie après le traitement initial
TZI... Andre	1957	64	II A	Cerv.+ Méd.	200kV + Caryol.	1 an sans rechute	D.C.D.	2 ans 9 m
RIV... Louise	1960	30	I A	Scl.	200kV + Co	-----	D.C.D.	6 ans
MER... Piétro	1960	59	I A	Ax.	200kV + Caryol.	2 1/2 ans sans rechute	D.C.D.	8 ans 8 m
COU... M.Louise	1960	24	II B	Cerv.+ Méd.+ Ax.	200kV + Médrol	1 an sans rechute	D.C.D.	16 mois
CHA... Eugène	1961	56	II A	Cerv.+ Scl.+ Ax.	200 kV	3 ans sans rechute	D.C.D.	3 ans 6 m
RIC... Georges	1966	37	III 1.A	Scl.+ Méd.+ LA	200kV + Co	4 ans sans rechute	D.C.D.	10 ans
ANT... Danièle	1966	15	III 1.B	Cerv.+ Scl.+Méd. + H.+ LA + pelv.	200 kV	6 ans 4 m. sans rechute	en vie	10 ans
VAU... Claude	1962	21	II A	Cerv.+ S.cl.	200kV + Co + Caryol.	7 rechutes gangl.en 5 ans - 2ème rémission = 3 ans	en vie	14 ans 6 m.
SOU... Germain	1965	33	II B	Scl.+ Ax.+ Méd.	Co	3 rechutes gangl.en 14 mois 2ème rémission = 5 ans	en vie	10 ans 10
HER... Antoine	1972	45	III 1.A	Cerv.+Scl+LA+pel.	Ly.Ra.+ Co	-----	en vie	4 ans 6 m
ALI... Mauricette	1973	17	II A	Scl.+ Ax.+ H.	Ly.Ra.+ Co	-----	en vie	3 ans 5 m.
MAE... Béatrice	1973	23	II A	Scl.+ Méd.	Ly.Ra.+ Co	-----	en vie	3 ans 6 m
DES... Yvonne	1969	31	III 1.B	Cerv.+ Scl.+Ax. Méd.+ H.+ LA	Ly.Ra.+ Co	Rech. foie = 4 mois, deuxième rémission : 5 ans	en vie	6 ans 6 m.
PIS... Angélo	1967	5	II B	Cerv.+ Scl.+Méd.	Co	Rech. ganglion. 42 mois, deuxième rémission : 4 ans	en vie	9 ans
MOI... Christine	1970	35	III L.A	Scl.+Ax.+Méd. + LA + pelv.	Co + Velbé	Rech. ganglion. 18 mois deuxième rémission : 3 ans	en vie	5 ans 10
NAI... Ali	1969	55	II B	Scl.+ Ax.	Ly.Ra.+ Co	2 ans 1/2 sans rechute	en vie	7 ans
GEN... Pierre	1969	48	III 1.A	Scl.+ LA + pelv.	Ly.Ra.+Co+Velbé	3 1/2 ans sans rechute	en vie	5 ans 6 m
ROU... Mahfoud	1971	22	II A	Cerv.+ Ax.	Ly.Ra.+ Co	2 1/2 ans sans rechute	?	-

tableau n° 36 : Liste des malades perdus de vue

Cerv.= cervical supérieur ou moyen - Scl.= sus-claviculaire - Méd.= médiastin - Ax.= axillaire - LA = lombo-aortique
 pelv.= pelvien

NOM	Année du diag nostic	Age	Stade	Présentation clinique	Traitement initial	Evolution	Cause du décès	Délai de survie après le trai- tement initial
VYO... Léon	1960	55	II B	Scl. + Méd.	200 kV + Co	Rechute ganglion. à 2 ans Pleurésie droite (LGM) à 10 ans	Infarctus myocarde	16ans 7mois
TEY...Jacques.	1958	20	II A	Scl.	200 kV+Caryo	Pas de rechute	Septicémie	10 ans
ODE...M.Ant.	1964	38	II A	Scl; + Méd.	200 kV + Co + Velbé	Rechute ganglion. + foie = 8 ans	Leucose aigüe	11 ans 10 m.
CHA...Maurice	1965	45	II A	Cer-Scl.+Méd.	Co + Velbé	Pas de rechute	A.V.C.	10 ans 2 m.
COM...J.Marie	1965	74	IIIB	Cer-Scl.+Ax. Méd.+H+LA	200 kV + Co + Endoxan	Pas de rechute mais mauvais état général	Insuffisance respiratoire	3 ans 6 m.
AUB...Célest.	1972	68	I A	Scl.	Ly.Ra + Co	Pas de rechute	Insuf.card.	1 an
CIB...Renée	1969	33	IIIA	Scl+Méd.+LA	Ly.Ra + Co	Evolution pulmonaire précoce	Néoform.I.C.	30 mois
GRE...A.Marie	1968	25	II A	Cerv+Méd+H.	Ly.Ra + Co + Velbé	Hile suspect = 32 mois	Acc. avion	36 mois
NAR...Simone	1969	27	IIIA	Cerv.+ Méd.+LA	Ly.Ra + Co	Pas de rechute	Décès brutal	4 ans 5 m.
RIV...Georges	1968	57	IIIB	Ax. + LA	Co	Pas de rechute	Acc. voiture	8 mois
MAG...Yves	1967	41	IIIA	Cerv.+Ax.+ LA + pelv.	Co + Caryol.	Pas de rechute	Sd digestif (laparo. <O)	6 ans 10 m.
BEL...Daniel	1968	18	IIIA	Cerv.+Scl.+Ax. + Méd.+ LA	200 kV + Co + Ly.Ra	Pas de rechute	Acc. moto	2 ans 6 m.

tableau n° 37 : Liste des malades décédés de cause intercurrente

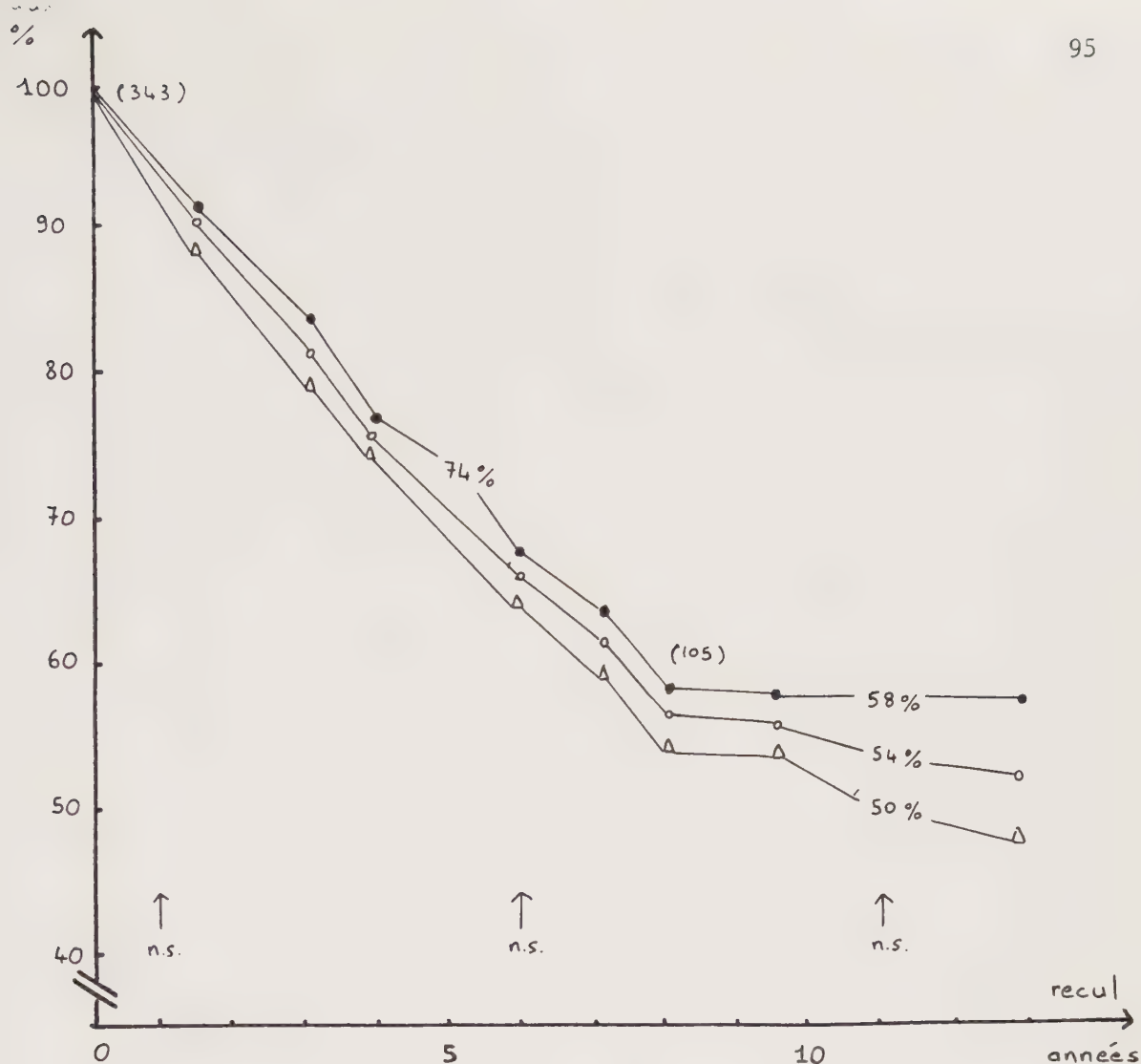


Figure 14 : *Survie actuarielle : 3 possibilités de classement des malades.*

- : malades perdus de vue ou décédés de cause intercurrente comptabilisés en "exclus vivants"
- : malades perdus de vue comptabilisés en "exclus vivants". Malades décédés de cause intercurrente comptabilisés en "exclus décédés"
- △— : malades perdus de vue ou décédés de cause intercurrente comptabilisés en "exclus décédés".

Figure 15 : Survie actuarielle en fonction de l'âge et du sexe

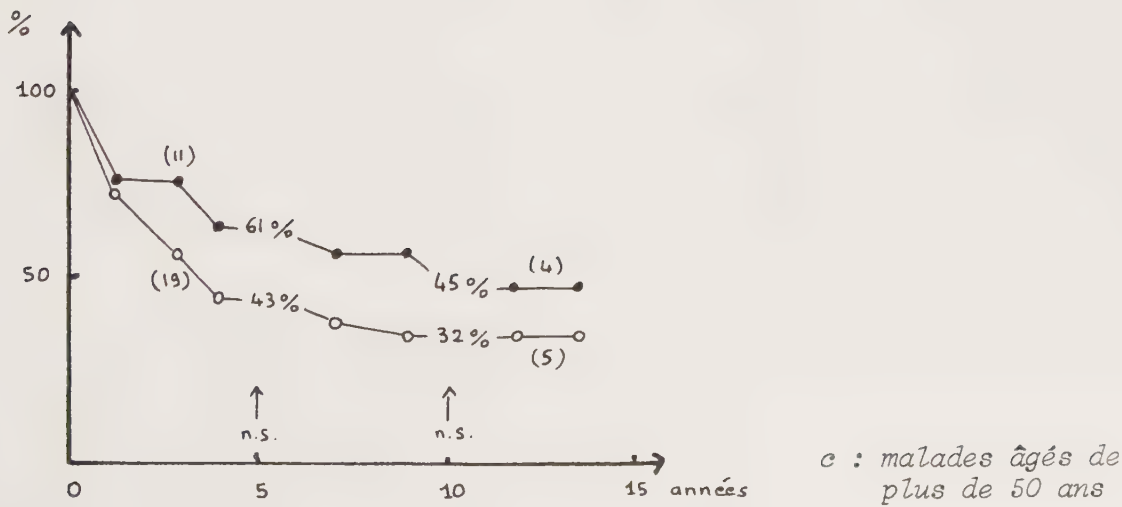
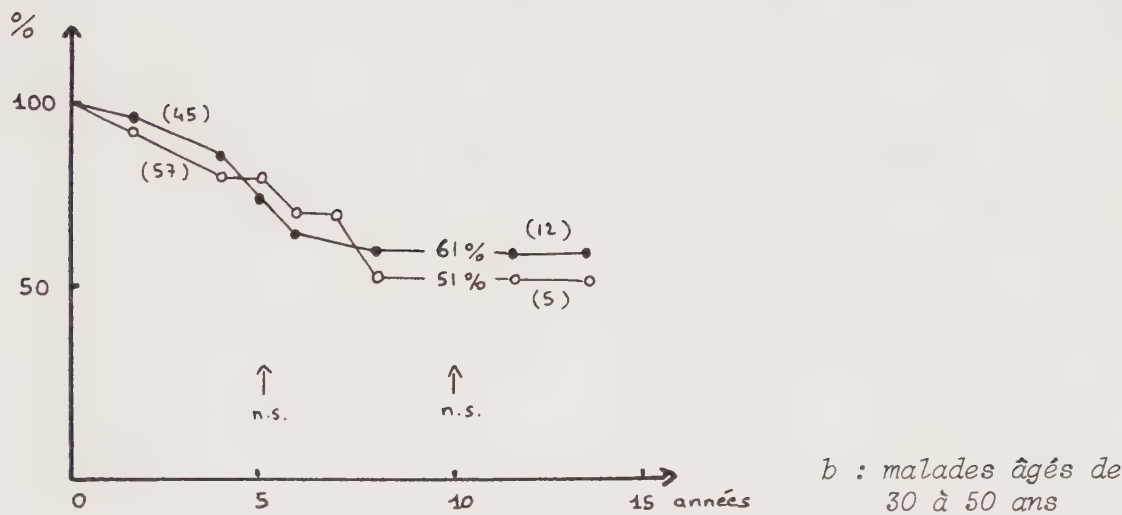
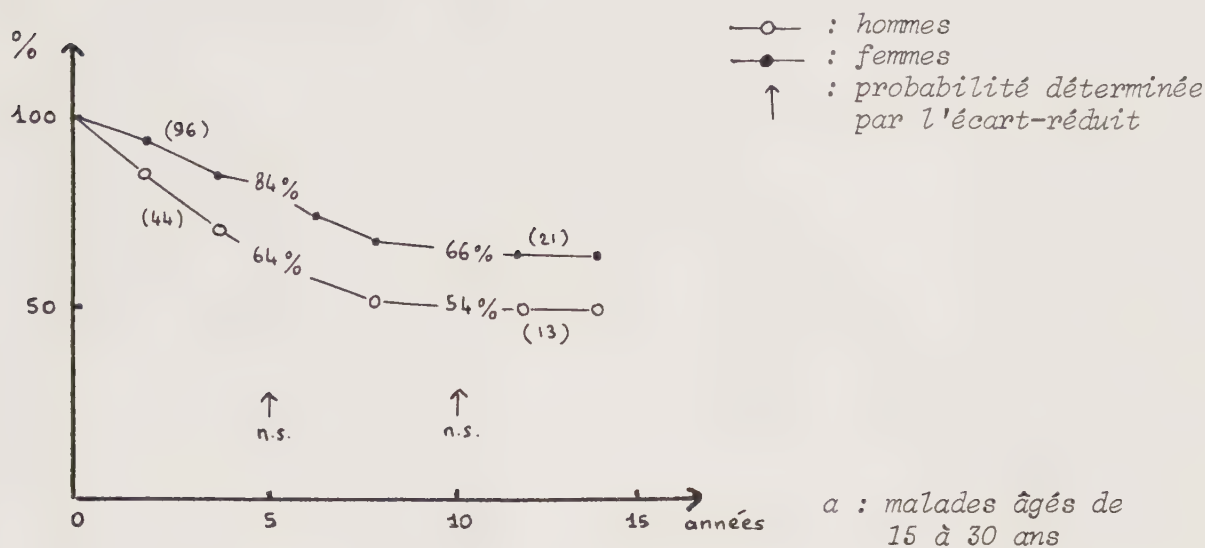


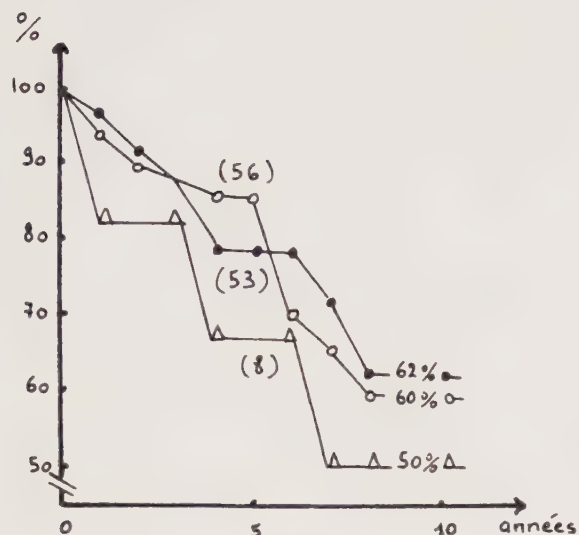
Figure 16 : *Survie actuarielle en fonction de la présentation clinique initiale*

a. formes locales

b. formes loco-régionales

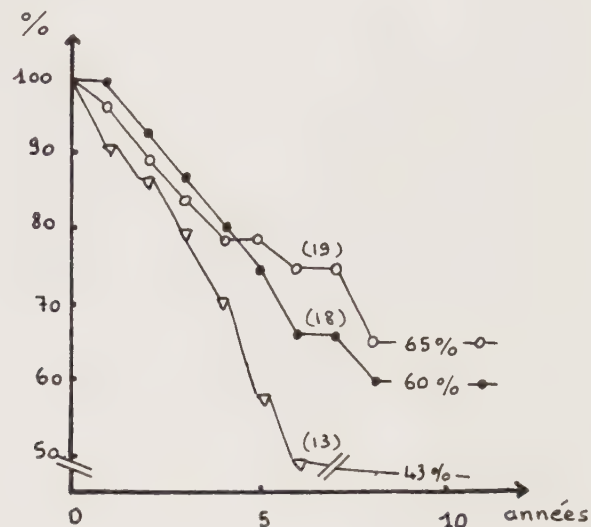
c. rôle de l'atteinte hilare

d. rôle de l'atteinte en territoire lymphographique



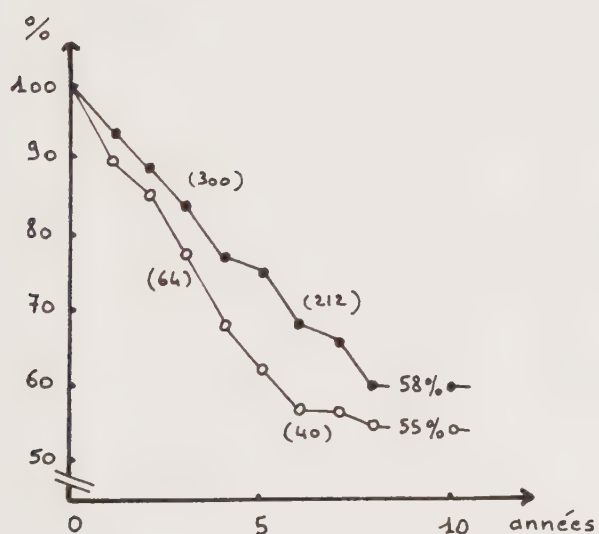
a :

- : cervical sup. ou moyen
- : sus-clav. + ou - médiastin
- △— : sous diaphragmatiques



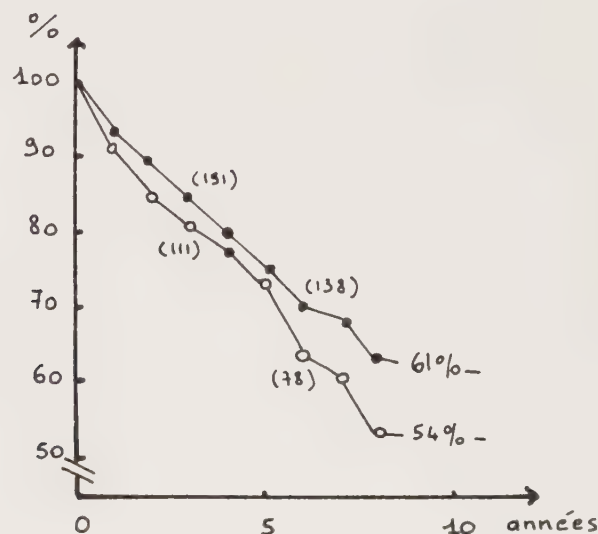
b :

- : sus-clav. + axil. + méd.
- : cervical + sus clav. + méd.
- ▽— : cervical + sus-clav. + axil + ou - méd.



c :

- : ensemble des malades
- : malades avec atteinte hilare



d :

- : absence d'atteinte lympho.
- : présence d'atteinte lympho.

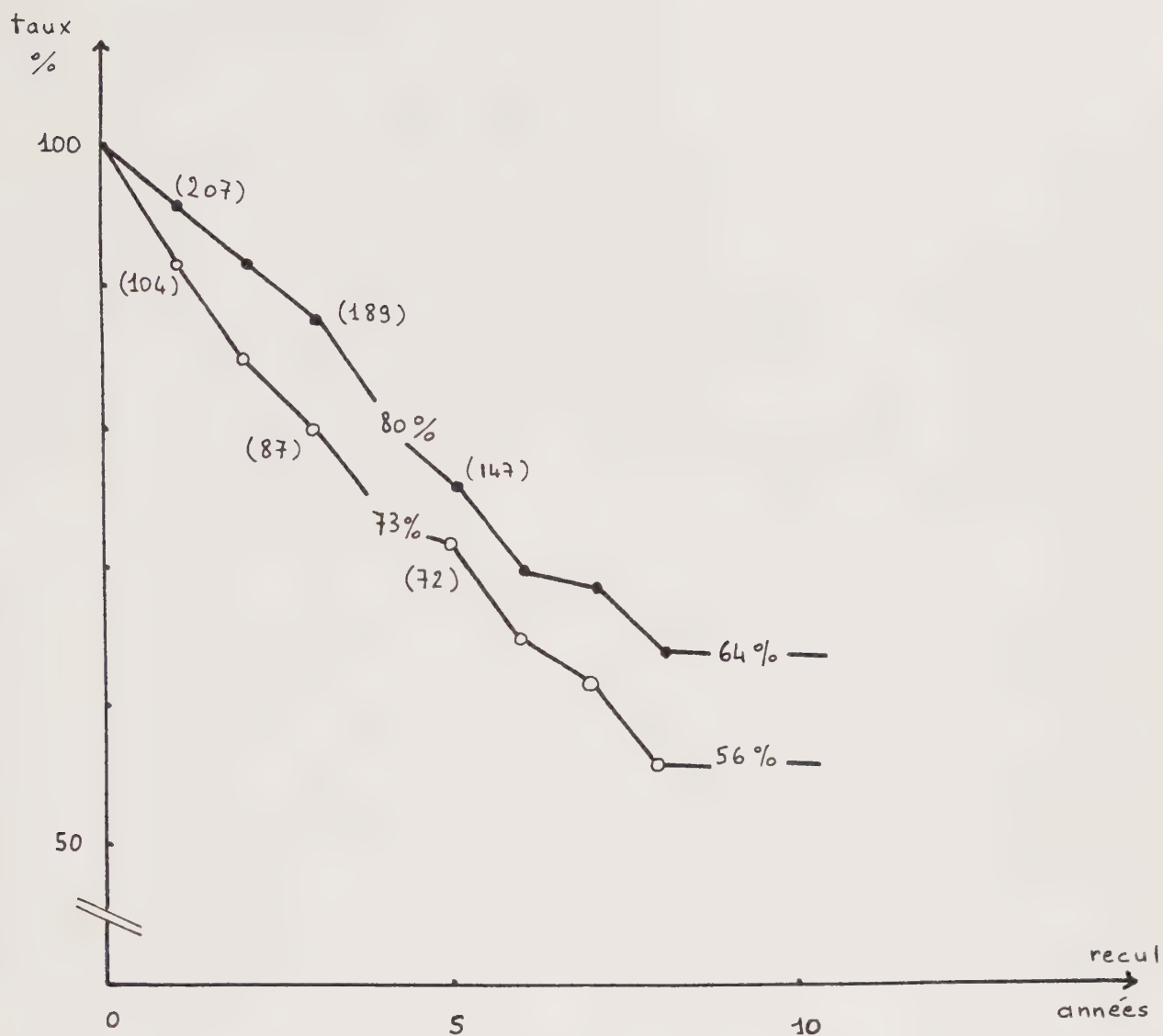


Figure 17 : *Survie actuarielle en fonction de l'irradiation avec ou sans prophylaxie*

—●— : avec prophylaxie
 —○— : sans prophylaxie

- LISTE DES COURBES -

	PAGES
fig. 1 : survie actuarielle de l'ensemble des malades	13
fig. 2 : première rémission de l'ensemble des malades	13
fig. 3 : survie actuarielle en fonction du stade	20
fig. 4 : survie actuarielle en fonction des signes généraux	22
fig. 5 : survie actuarielle selon le stade et les signes généraux	24
a. stades IA	
b. stades IIA et IIB	
c. stades III 1.A et III 1.B	
fig. 6 : survie actuarielle en fonction du sexe	27
fig. 7 : première rémission en fonction du sexe	27
fig. 8 : histogramme des âges au moment du diagnostic	33
fig. 9 : survie actuarielle en fonction de l'âge	36
fig. 10 : première rémission en fonction de l'âge	36
fig. 11 : histogramme d'apparition des rechutes	63
fig. 12 : survie actuarielle en fonction de la durée de la première rémission .	65
fig. 13 : survie actuarielle en fonction de l'évolution	74
fig. 14 : survie actuarielle de l'ensemble des malades : trois possibilités .	95
de classement des malades	
fig. 15 : survie actuarielle en fonction de l'âge et du sexe	96
a. malades âgés de 15 à 30 ans	
b. malades âgés de 30 à 50 ans	
c. malades âgés de plus de 50 ans	
fig. 16 : survie actuarielle en fonction de la présentation clinique initiale .	97
a. formes localisées	
b. formes diffuses	
c. rôle de l'atteinte hilaire	
d. rôle de l'atteinte en territoire lymphographique	
fig. 17 : survie actuarielle en fonction du type d'irradiations utilisé : . . .	98
traitement des territoires atteints ou irradiation prophylactique associée.	

- LISTE DES TABLEAUX -

	Pages
n° 1 : taux de survie calculés selon la méthode directe	12
n° 2 : taux de malades en première rémission	15
n° 3 : taux actuariels de survie en fonction du stade	21
n° 4 : taux de survie en fonction des signes généraux	23
n° 5 : répartition des malades en fonction du stade et des signes généraux	23
n° 6 : taux de survie en fonction du sexe	28
n° 7 : taux actuariels des malades en première rémission en fonction du sexe	28
n° 8 : répartition des malades selon le stade et le sexe	29
n° 9 : répartition des malades selon les signes généraux et le sexe	30
n° 10 : comparaison de la distribution par décennie d'âge des malades de trois séries	31
n° 11 : répartition des malades selon l'âge et les signes généraux	32
n° 12 : répartition des malades selon l'âge et le stade	32
n° 13 : répartition des malades selon l'âge et le sexe	34
n° 14 : taux de survie en fonction de l'âge	34
n° 15 : taux actuariels de survie à 10 ans en fonction de l'âge et du sexe	35
n° 16 : taux de malades en première rémission en fonction de l'âge	37
n° 17 : présentations cliniques initiales des formes sus-diaphrag- matiques	39
n° 18 : répartition des malades selon le type histologique et le stade	43
n° 19 : répartition des malades selon le type histologique et les signes généraux	43
n° 20 : répartition des malades selon le type histologique et le sexe	44
n° 21 : répartition des malades selon le type histologique et l'âge	44
n° 22 : taux de survie en fonction du traitement initial : radio- thérapie seule ou association radiothérapie-chimiothérapie	53
n° 23 : fréquence des indications de radiothérapie seule ou radio- thérapie + chimiothérapie en fonction des signes généraux	53

n° 24 : taux d'échecs observés sur l'ensemble des malades	59
n° 25 : taux d'échec en fonction de la présentation clinique	62
initiale	
n° 26 : répartition des différents critères de pronostic dans	67
le groupe de malades qui n'a pas présenté de rémission	
complète après le traitement initial	
n° 27 : répartition des différents critères de pronostic dans	68
le groupe de malades qui a présenté une première rechute	
ganglionnaire	
n° 28 : évolution des malades en fonction de la localisation de	72
la rechute ganglionnaire	
n° 29 : répartition des différents facteurs de pronostic dans	75
le groupe de malades qui a présenté une première rechute	
extra-ganglionnaire	
n° 30 : influence des facteurs de pronostic sur l'évolution de	76
61 malades ayant présenté une première rechute extra	
ganglionnaire	
n° 31 : première rechute splénique : évolution des malades	79
n° 32 : première rechute pulmonaire : évolution des malades	80
n° 33 : première rechute pleurale : évolution des malades	81
n° 34 : première rechute osseuse : évolution des malades	82
n° 35 : première rechute hépatique : évolution des malades	83
n° 36 : Liste des malades perdus de vue	93
N° 37 : Liste des malades décédés de cause intercurrente	94

- BIBLIOGRAPHIE -

1. AL-MONDHIRY H. - LACHER M.J.
 "Hodgkin's disease and leukemia".
 in. Hodgkin's disease. Lacher Edit. 1 vol. 1976, 377-386

2. AXTELL L.M. - MYERS M.H. - THOMAS L.H. - BERARD C.W. - KAGAN A.R. -
 NEWELL G.R.
 "Prognostic indicators in Hodgkin's disease".
 Cancer, 1972, 29, 1481-1489

3. BAUTERS F. - JOUET J.P. - CAULIER M.T. - WURTZ A. - RIBET M. -
 GOUDEMAND M.
 "Place de la laparotomie dans la conduite thérapeutique de
 la maladie de Hodgkin. A propos de 70 observations".
 Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1977, 18, n° 2, 495-502

4. BERNADOU A. - BOUSSER J.
 "L'espérance de vie dans la maladie de Hodgkin".
 Rev. Prat., 1974, 24, n° 45, 3999-4002

5. BOUSQUET R. - CHARLEUX H. - COSSA J.F. - RIBARDIERE J.L. - TEILLET F.
 "Indications chirurgicales nouvelles dans la maladie de Hodgkin.
 Intérêt de la laparotomie exploratrice avec splénectomie".
 Mém. Acad. Chir., 1970, 96, 539-545

6. BRACE K. - SERPICK A.A. - BLOCK J.B. - WIERNIK P.H.
 "Combination radiotherapy and chemotherapy in the treatment
 of early Hodgkin's disease".
 Oncology, 1973, 27, n° 6, 484-492

7. BREVIERE M.C.
 "Signification de la fièvre spécifique de la maladie de
 Hodgkin".
 Thèse Bordeaux, 1970, n° 40

8. BRYON P.A. - GENTILHOMME O.
 "Diagnostic cytologique et histologique de la maladie de
 Hodgkin".
 Cahiers Médicaux Lyonnais, 1973, 49, 7, 597-610

9. BRYON P.A. - FIERE D. - NOEL P. - LESBROS F. - GENTILHOMME O.
 "Valeur et limites du diagnostic et du pronostic histocyto-
 logique de la maladie de Hodgkin".
 Journées Lyonnaises de Médecine, Hématologie, 1974

10. CAPPELAERE P.
 "Les traitements médicaux dans la maladie de Hodgkin".
 Le Nord Médical, 1973, 71, 27-40

11. CHASSARD J.L. - PAPILLON J. - CROIZAT P.
 "Le problème de la curabilité de la maladie de Hodgkin".
 Cahiers Médicaux Lyonnais, 1971, 47, n° 4, 317-320

12. COLEMAN C.N. - WILLIAMS C.J. - FLINT A. - GLATSTEIN E.J. - ROSENBERG S.A.
 KAPLAN H.S.
 "Hematologic neoplosia in patients treated for Hodgkin's disease".
 New Engl. J. Med., 1977, 297, n° 23, 1249-1252

13. CRAVER L.F.
 "The clinical use of nitrogen mustard".
 Radiology, 1948, 50, 486

14. CROIZAT P. - PONTIUS P. - PAPILLON J. - REVOL L. - PINET F. -
 KUENTZ M. - LENOBLE E.
 "Le pronostic de la maladie de Hodgkin".
 Presse Méd., 1958, 66, 1135-1138

15. CROSBY W.H.
 "Acute granulocytic leukemia, a complication of therapy in
 Hodgkin's disease".
 Clin. Res., 1969, 17, 463 Abstract

16. FISSENEWERT
 "Leistung and Leistungsgrenzen des Röntgentherapieverfahrens
 bei den verschiedenen Formen des Lymphogranulomatose".
 Strahlentherapie, 1952, 87, 352-381

17. FULLER L.M. - GAMBLE J.F. - SCHULLENBERGER C.G. - BUTLER J.J. -
 GEHAN E.A.
 "Prognostic factors in localized Hodgkin's disease treated
 with regional radiation".
 Radiology, 1971, 98, 641-654

18. FULLER L.M. - MADOC-JONES H. - GAMBLE J.F. - BUTLER J.J. - SULLIVAN M.P.
 FERNANDEZ L.H. - GEHAN E.A.
 "New assesement of the prognostic significance of histopathology
 in Hodgkin's disease for laparotomy négative stage I and II patients".
 Cancer, 1977, 39, n° 5, 2174-2182

19. GARNIER J.F.
La curiethérapie endolymphatique par lymphographie au lipiodol
marqué dans le traitement de la maladie de Hodgkin (à propos
de 408 observations).
Thèse Lyon, 1978
- 20a. GLATSTEIN E.
"Radiotherapy in Hodgkin's disease - Past achievements and
future progress"
Cancer, 1977, 39 n° 2 suppl. 837-842
- 20b. GLATSTEIN E. - GUERNSEY J.M. - ROSENBERG S.A. - KAPLAN H.S.
"The value of laparotomy and splenectomy in staging of
Hodgkin's disease".
Cancer, 1969, 24, 709-718
21. GOLDINER P. - PINILLA J. - TURNBULL A.
"Acute respiratory failure in patients with advanced lymphoma".
in "Hodgkin's disease" - Lacher Edit., 1 vol. 1976, 371-376
22. JOHNSON R.E.
"Clinical and technical aspects of Total Nodal Irradiation
for Hodgkin's disease".
in Textbook of Radiotherapie (2ème Edition)
G.H. FLETCHER, 1973, Léa et Febiger Philadelphia 1 vol. 527-544
23. JOHNSON R.E. - RUHL U. - JOHNSON S.K. - GLOVER M.
"Split-course radiotherapy of Hodgkin's disease - Local
tumor control and normal tissue reactions".
Cancer, 1976, 37, n° 4, 1713-1717
24. JUSTIN-BESANCON L. - LAMOTTE-BARILLON J. - POLONOVSKI Cl. - BESTAUX
"Recherches sur les dérivés azotés de l'ypérite dans le
traitement de la maladie de Hodgkin et d'affections voisines".
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 1949, 65, 29-34
25. KAPLAN H.S.
"Hodgkin's disease and other human malignant lymphomas :
advances and prospects".
Cancer Research. 1976, 36, 3863-3878
26. KAPLAN H.S.
"Prognostic significance of the relapse free interval after
radiotherapy in Hodgkin's disease".
Cancer, 1968, 22, 1131-1135
27. KAPLAN H.S. - ROSENBERG S.A.
"Current status of clinical trials : Stanford experience, 1962-72".
National Cancer Institute monograph 36, 1972, 363-371

28. KUENTZ M.
 "Etude statistique, clinique et thérapeutique de la granulomato-
 matose maligne"- A propos de 170 observations".
 Thèse Lyon, 1955

29. KUN L.E. - DEVITA V.T. - YOUNG R.C. - JOHNSON R.E.
 "Treatment of Hodgkin's disease using intensive chemotherapy
 followed by irradiation".
 Internation. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 1976, 1, n° 7-8, 619-626

30. LAGARDE C. - CHAUVERGNE J. - HOERNI B.
 "La maladie de Hodgkin".
 Masson Edit. Paris, 1 vol., 1971

31. LACHER M.J.
 "Staging laparotomy in patients with Hodgkin's disease".
 in "Hodgkin's disease" Lacher Edit., New-York, 1976, 1 vol. 117-127

32. LATARGET R. - ENNUYER A.
 "Un traitement complémentaire de la maladie de Hodgkin par
 extrait tumoral irradié (expérimentation et essais cliniques)".
 Bull. Cancer, 1969, 56, 221-230

33. LE BOURGEOIS J.P. - BOUHNİK H.
 "Importance du fractionnement dans la radiothérapie de la
 maladie de Hodgkin".
 J. Radiol. Electrol. Méd. Nucl., 1976, 57, n° 11, 828-830

34. LEWIS J.L.
 "Surgical transposition of the ovaries as part of staging
 laparotomy for Hodgkin's disease".
 in "Hodgkin's disease" Lacher Edit., 1976, 1 vol., 111-116

35. MATHE G. - TUBIANA M. - CALMAN F. - SCHLUMBERGER J.R. - BERUMEN L. -
 CHOQUET C. - CATTAN A. - SCHNEIDER M.
 "Les syndromes de leucémie aiguë apparaissant au cours de
 l'évolution des hématosarcomes et des leucémies chroniques
 (analyse clinique)".
 Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1967, 7, 543-554

36. MURPHY E.D.
 "Transplantation behavior of Hodgkin's like reticulum cell
 neoplasms of strain SJL/J mice and results of tumor
 reinoculation".
 J. Nat. Cancer Inst. 1969, 42, 797-814

37. MUSSHOF K. - BOUTIS L.
 "Therapy results in Hodgkin's disease - Freiburg i.Br, 1948-1966".
 Cancer, 1968, 21, 1100-1113

38. NEWTON K.A. - MACKENZIE D.E. - SPITTLE M.F. - MIKOLAJCZUK A.
 "Hodgkin's disease - A clinico-pathological study of 250 cases with a 5 year follow-up".
 Brit. J. Cancer, 1972, 27, n° 1, 80-91

39. O.E.R.T.C.
 "Radiotherapy - Chemotherapy group : a randomized study of irradiation and vinblastine in stages I and II of Hodgkin's disease - Preliminary results".
 Europ. J. Cancer, 1972, 8, 353-362

40. PANETTIERE F.J. - COLTMAN C.A. - DELANEY F.C.
 "Splenectomy, chemotherapy and survival in Hodgkin's disease".
 Arch. Intern. Med., 1977, 137, n° 3, 341-343

41. PAPILLON J. - CHASSARD J.L.
 "L'irradiation de la maladie de Hodgkin".
 Journées Lyonnaises de Médecine, 1974

42. PAPILLON J. - CHASSARD J.L. - CONTAMIN A.
 "Problème de la dose optimale dans l'irradiation de la maladie de Hodgkin".
 Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1966, 6, 1, 161-163

43. PAPILLON J. - CHASSARD J.L. - CONTAMIN A. - BONNEVIE P. - ALZIARY DE ROQUEFORT M.G.
 "La curabilité de la maladie de Hodgkin".
 Journal de Médecine de Lyon, 1970, 1, 345-353

44. PAPILLON J. - CROIZAT P. - REVOL L. - CHASSARD J.L. - FEROLDI J. - CONTAMIN A. - DUTOU L.
 "Les survies de plus de 10 ans dans la maladie de Hodgkin".
 Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1966, 6, 79-83

45. PEMSEL H.K. - BUCHELT L.
 "Spätrezidive bei Morbus Hodgkin nach Strahlentherapie".
 Strahlentherapie, 1976, 152, n° 1, 22-31

46. PETERS M.V.
 "The evolution of the radiotherapeutic concept in Hodgkin's disease".
 Ser. Haematol., 1973, 6, n° 2, 114-135

47. PETERS V.
 "Resultats lointains du traitement de la maladie de Hodgkin".
 Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1966, 6, n° 1, 60-72

48. RAPPAPORT H. - STRUM S.B.
 "Vascular invasion in Hodgkin's disease : its incidence and relationship to the spread of the disease".
 Cancer, 1970, 25, 1304-1313

49. REMI M.
 "L'évolution de la maladie de Hodgkin - Analyse d'une série de 150 observations et revue de la littérature".
 Thèse Bordeaux, 1970, n° 166

50. REVOL L.
 "Les indications thérapeutiques dans la maladie de Hogdkin".
 Journées Lyonnaises de Médecine, 1974

51. REVOL L. - ALEXANDRE C. - VIALA J.J. - FAVRE-GILLY J.
 "Les indications d'opportunité de la splénectomie et de l'exploration abdominale dans la maladie de Hodgkin. A propos de 142 observations".
 Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1977, 18, n° 2, 495-502

52. REVOL L. - CONTAMIN A.
 "La notion de stade dans la maladie de Hodgkin - Etude critique".
 in "Hommage à Marcel Dargent", Simep Edit. Lyon, 1 vol. 1974 55-61

53. ROSENBERG S.A. - KAPLAN H.S.
 "Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease".
 Cancer Res. 1966, 26, 1225-1231

54. RUBIN P. - KEYS H. - MAYER E. - ANTEMANN R.
 "Nodal recurrences following radical radiation therapy in Hodgkin's disease".
 Amer. J. Roentgenol. Radium. Therapy nucl. Méd., 1974, 120, n° 3, 536-548

55. SAY C. - LEE Y.T.N. - HORI J. - SPRATT J.S.
 "Prognostic factors in Hodgkin's disease".
 J. Surg. Oncol. 1975, 7, n° 4, 255-267

56. SCHWARTZ D.
 "L'essai thérapeutique chez l'homme".
 Flammarion Edit., Paris, 1 vol. 1970

57. SCHWARTZ D.
 "Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes".
 Flammarion, Edit., Paris, 1 vol. 1963

58. SHAH N.K. - FREEMAN A.I. - FRIEDMAN M. - STUTZMAN L. - GAETA J. -
RAO A. - SINKS L.F.
"Hodgkin's disease in children".
Méd. Péd. Oncol., 1976, 2, n° 1, 87-98
59. SMITH K.L. - RIVERA G.
"Comparison of the clinical course of Hodgkin's disease in
children and adolescents".
Méd. Péd. Oncol., 1976, 2, n° 4, 361-370
60. SOLOVKO A.Yu
En russe "La lymphogranulomatose chez le nouveau-né".
Pédiatrija., 1972, 51, n° 8, 30-33
61. SPITTLE M.F. - HARMER C.L. - CASSADY J.R. - KAPLAN H.S.
"Analysis of primary relapses after radiotherapy in
Hodgkin's disease".
National Cancer Institute monograph. 36, 1973
62. TEILLET F.
"L'extension dans la maladie de Hodgkin".
Actualités Hématologiques, 5ème série, Masson Edit. Paris,
1 vol. 1971, 68-76
63. TEILLET F.
"Maladie de Hodgkin : généralités, épidémiologie, physiopa-
thologie".
EMC, Sang., 1974, 1, 13030- B 20
64. TEILLET F. - BERNARD J.
"Discussion à propos de la laparotomie avec splénectomie dans
la maladie de Hodgkin".
Ann. Med. Intern. 1970, 121, 283-284
65. TEILLET F. - WEISGERBER Ch.
"Maladie de Hodgkin : étude clinique".
EMC Sang, 1974, 1, 13030 B50
66. TEILLET F. - WEISGERBER Ch. - DANA M. - FEINGOLD N. - CHELLOUL N. -
THIEBAUD F. - JACQUILLAT Cl. - BOIRON M. - BERNARD J.
"Maladie de Hodgkin - Traitement des formes localisées I et II
par association de radiothérapie et chimiothérapie".
Nouv. Presse Médicale, 1974, 3, n° 31, 1925-1928
67. TEILLET F. - WEISGERBER Ch. - DESPREZ-CURELY J.P. - BOSQUET R. -
BOIRON M. - BERNARD J.
"L'extension du processus hodgkinien - Etude clinique".
Bull. Cancer, 1971, 31, 1801-1810

68. TUBIANA M. - MATHE G. - HAYAT M.I. - LE BOURGEOIS J.P. - HENRY-AMAR M. LAUGIER A.
"Le traitement des stades cliniques I et II de la maladie de Hodgkin".
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1977, 18, n° 2, 463-472
69. TUBIANA M. - MATHE G.
"Le traitement de la maladie de Hodgkin à Villejuif de 1964 à 1974".
Revue Prat. 1974, 24, 45, 3981-3991
70. TUBIANA M. - MATHE G.
"Maladie de Hodgkin".
Cahiers Intégrés de Médecine Hématol., 1974, 105, 56-68
71. VIALA J.J. - DECHAVANNE M.
"Indications de la splénectomie en hématologie".
Cah. Méd. Lyon. 1972, 48, 13, 1337-1340
72. WELLER S.A. - GLATSTEIN E. - KAPLAN H.S. - ROSENBERG S.A.
Initial relapses in previously treated Hodgkin's disease.
I results of second treatment.
Cancer, 37, 2840-2846, 1976
73. WESTLING P.
"Studies of the prognosis in Hodgkin's disease".
Acta Radiologica, 1965, Suppl.245
74. WIERNIK P.H. - LICHTENFELD J.L.
"Combined modality therapy for localized Hodgkin's disease.
A seven-year update of an early study".
Oncology, 1975, 32, n° 5-6, 208-213
75. WITKOWSKI F. - SLOMSKA J.
"Hodgkin's disease : a relationship of histology to other prognostic indicators".
Neoplasma, 1973, 20, n° 4, 437-442
-

